

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 4 | Dezember 2010

ARZNEIMITTEL IM BLICK

Isotretinoin und Teratogenität: Konsequenzen für die klinische Anwendung	03
Dopaminagonisten und Impuls-Kontroll-Störungen	05
Aktuelle Erkenntnisse zum Risiko für Invagination und Kawasaki-Syndrom nach Rotavirusimpfung	08
Gelbfieberimpfung: Impfvirusübertragung von stillenden Müttern auf Säuglinge möglich	14

FORSCHUNG

Identifizierung von Biomarkern zur Vorhersage genotoxischer Wirkmechanismen	15
---	----

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Einführung in die Grundlagen der Pharmakovigilanz (Teil II): Spontanmeldesystem zur Erfassung von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW)	18
---	----

RISIKOINFORMATIONEN IN KÜRZE

Aktuelles aus BfArM und PEI	27
-----------------------------	----

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

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

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

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

ZIEL

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

MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

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

IMPRESSUM

HERAUSGEBER

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

Beide Institute sind Bundesoberbehörden im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

REDAKTION

Dr. Christian Behles, BfArM

Tel.: +49-(0)228-99-307-3278

E-Mail: Christian.Behles@bfarm.de

Dr. Walburga Lütkehermölle,
Pharmakovigilanz BfArM

Dr. Corinna Volz-Zang, Pressestelle PEI

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

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

Dr. Karin Weisser, Pharmakovigilanz PEI

LAYOUT

FOCON GmbH

52062 Aachen

DRUCK

Druckerei Eberwein oHG

53343 Wachtberg-Villip

VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

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

Die Printversion kann bestellt oder abonniert werden bei:

Pressestelle BfArM

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

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

E-Mail: presse@bfarm.de

Die PDF-Version kann auf der Homepage beider Institute abgerufen ([http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/ node.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/node.html)) und www.pei.de/bulletin-sicherheit) oder unter presse@bfarm.de abonniert werden.

ISSN (Print) 2190-0779

ISSN (Internet) 2190-0787

NACHDRUCK

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

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

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

AUFFORDERUNG ZUR MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN UNERWÜNSCHTER ARZNEIMITTELWIRKUNGEN ODER IMPFKOMPLIKATIONEN

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

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

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

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

Beide Bundesoberbehörden haben nach der Feststellung von medizinisch nicht vertretbaren Risiken u. a. die Möglichkeit, durch behördlich angeordnete Anwendungsbeschränkungen – ggf. bis zum Widerruf einer bereits erteilten Arzneimittelzulassung – den sicheren Umgang mit Arzneimitteln zu unterstützen. Das BfArM und das PEI arbeiten dabei mit den entsprechenden Behörden der anderen EU-Mitgliedsstaaten sowie mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zusammen. Die Meldung von Verdachtsfällen ist also im Sinne des Verbraucherschutzes unverzichtbar.

Angehörige der Heilberufe haben berufsrechtliche Verpflichtungen zur Meldung von Nebenwirkungen an die Arzneimittelkommission der jeweiligen Landesorganisationen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – AkdÄ: www.akdae.de, Arzneimittelkommission Zahnärzte – AKZ: www.bzaek.de bzw. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker – AMK: www.abda-amk.de).

Darüber hinaus ist die Meldung von Verdachtsfällen von Impfkomplicationen (Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung) im Infektionsschutzgesetz vorgeschrieben (IfSG). Die namentliche Meldung durch einen Arzt ist hierbei an das Gesundheitsamt zu richten, das wiederum den gemeldeten Verdacht einer Impfkomplication der zuständigen Landesbehörde und dem Paul-Ehrlich-Institut zuleitet. Meldepflichten im Zusammenhang mit unerwünschten Reaktionen oder Nebenwirkungen nach Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen sind im Transfusionsgesetz geregelt.

MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

Via Internet: Seit April 2009 haben BfArM und PEI ein gemeinsames Online-Erfassungssystem. Die Eingabemaske ist über <https://humanweb.pei.de> erreichbar.

Schriftlich: Es ist jederzeit möglich, Verdachtsfälle per Brief oder Fax zu senden. Dafür stehen bei beiden Behörden Meldeformulare im PDF-Format bereit: www.bfarm.de/UAW-Meldebogen
www.pei.de/meldeformulare-human

// Isotretinoin und Teratogenität: Konsequenzen für die klinische Anwendung //

W. FISCHER-BARTH

B. FOLGMANN

B. SACHS

(BfArM)

Isotretinoin verfügt über ein ausgeprägtes teratogenes Potenzial. Aufgrund der Anwendung bei schweren, auf andere Therapien nicht ansprechende Formen der Akne werden häufig jüngere Erwachsene behandelt.¹ Um das Risiko des Auftretens von Schwangerschaften unter Anwendung von Isotretinoin und das damit verbundene Risiko von Missbildungen zu minimieren, sind besondere Sicherheitsmaßnahmen erforderlich, die in einem Schwangerschaftsverhütungsprogramm zusammengefasst sind. Die Auflagen dieses Programms sind bei der Anwendung von Isotretinoin unbedingt einzuhalten.

HINTERGRUND

Isotretinoinhaltige Arzneimittel zur oralen Anwendung sind zur Behandlung schwerer Formen der Akne zugelassen, die sich gegenüber adäquaten Standardtherapiezyklen mit systemischen Antibiotika und topischer Therapie als resistent erweisen. Isotretinoin ist stark teratogen und kann bereits nach kurzzeitiger Anwendung während der Schwangerschaft zu kongenitalen Missbildungen führen.² Das klinische Bild der Retinoid-Embryopathie umfasst neben ZNS-Defekten und Herz-Kreislauf-Anomalien unter anderem Fehlbildungen des Gesichtes, des Auges, des Ohres und des Thymus. Außerdem besteht eine erhöhte Inzidenz von Spontanaborten.^{2,3}

Vor dem Hintergrund wiederholter Berichte über das Eintreten von Schwangerschaften während der Anwendung von Isotretinoin wurden die Zulassungen isotretinoinhaltiger Arzneimittel zur oralen Anwendung durch Entscheidung der EU-Kommission an strenge Sicherheitsauflagen – das sogenannte Schwangerschaftsverhütungsprogramm – geknüpft.⁴ Dieses Programm ist in Deutschland für alle isotretinoinhaltigen Arzneimittel zur oralen Anwendung einheitlich und verpflichtend.

Jüngere Meldungen über Schwangerschaften unter einer Isotretinointherapie weisen darauf hin, dass die Auflagen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms nicht immer in vollem Umfang berücksichtigt werden, was entsprechend schwerwiegende Folgen für den Fortbestand beziehungsweise den Verlauf dieser Schwangerschaften hat.⁵ Eine Verbesserung der Risikokommunikation zwischen allen Beteiligten zwecks Erhöhung des Risikobewusstseins sollte erfolgen, bevor möglicherweise weitere Verschärfungen der Sicherheitsmaßnahmen implementiert werden.

SCHWANGERSCHAFTSVERHÜTUNGSPROGRAMM

Aufgrund des teratogenen Potenzials ist Isotretinoin zur Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten. Mit Hilfe dieses Programms soll auch weiblichen Aknepatienten eine Behandlung mit diesem Wirkstoff unter entsprechenden risikominimierenden Auflagen ermöglicht werden. Obligater Bestandteil des Schwangerschaftsverhütungsprogramms sind neben der Fach- und Gebrauchsinformation mehrere Broschüren, die von den pharmazeutischen Unternehmen kostenfrei zur Verfügung gestellt werden müssen:

- Patienteninformationsbroschüre
- Informationsbroschüre zur Empfängnisverhütung
- Leitfaden für Ärzte und Apotheker
- Dokumentationsbroschüre

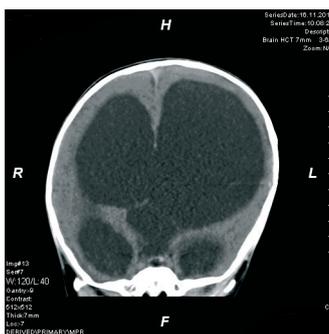


Abbildung 1:
Typische Missbildungen unter Isotretinoin: Hydrozephalus

Mit freundlicher Unterstützung aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Mainz



Abbildung 2:
Typische Missbildungen unter Isotretinoin: Mikrotie

Mit freundlicher Unterstützung aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Mainz

Mit Hilfe dieser Materialien sollen Ärzte, Apotheker und Patienten umfassend über die Risiken der Anwendung von Isotretinoin und über die in diesem Zusammenhang geltenden Anwendungsbeschränkungen informiert werden. Die behandelnden Ärzte sollen diese Informationen an die Patienten weitergeben und sicherstellen, dass diese das Risiko und die erforderlichen Maßnahmen verstanden haben.

WELCHE AUFLAGEN DES SCHWANGERSCHAFTSVERHÜTUNGSPROGRAMMS MÜSSEN BEI DER ANWENDUNG VON ISOTRETINOIN BEI FRAUEN IM GEBÄRFÄHIGEN ALTER BERÜCKSICHTIGT WERDEN?

- Indikationsstellung: Anwendung gemäß dem zugelassenen Indikationsgebiet (Secondline-Indikation bei schwerer Akne)
- Aufklärung der Patientin mit Dokumentation
- Aufforderung zum gynäkologischen Beratungsgespräch vor Therapiebeginn
- Schwangerschaftstests vor und während der Therapie sowie fünf Wochen nach Therapieende
- Empfängnisverhütung (mindestens eine, vorzugsweise zwei sich ergänzende Maßnahmen vor und während der Therapie und mindestens einen Monat nach Therapieende)
- Verschreibungsbeschränkung: Verschreibung für eine Therapiedauer von maximal 30 Tagen
- Abgabebeschränkung: Abgabe des Arzneimittels durch die Apotheke innerhalb von sieben Tagen ab Rezeptaustellung

WELCHE VORSICHTSMASSNAHMEN GELTEN ZUSÄTZLICH FÜR ALLE PATIENTEN?

- keine Weitergabe des Arzneimittels an andere Personen
- keine Blutspende während der Therapie und bis einen Monat nach Therapieende
- Rückgabe nicht verbrauchter Arzneimittel an die Apotheke

Die Sicherheitsmaßnahmen sehen bei Auftreten einer Schwangerschaft während oder innerhalb eines Monats nach der Therapie mit Isotretinoin vor, die Behandlung sofort zu beenden und die Patientin zur teratologischen Beratung zu überweisen. Jede Schwangerschaft im kritischen Zeitraum ist innerhalb von 14 Tagen an den pharmazeutischen Unternehmer und das BfArM zu melden.

KONSEQUENZEN FÜR DIE KLINISCHE ANWENDUNG

Die Wirksamkeit der Sicherheitsmaßnahmen im Zusammenhang mit der Verordnung, Abgabe und Einnahme von Isotretinoin ist stark abhängig von der konsequenten Einhaltung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms. Nur so ist eine sichere Anwendung dieses teratogenen Wirkstoffes in der klinischen Praxis möglich. Dabei müssen bei Patientinnen im gebärfähigen Alter insbesondere folgende Aspekte Berücksichtigung finden:

1. Der Therapiebeginn mit Isotretinoin darf erst nach sicherem Ausschluss einer Schwangerschaft und unter adäquaten empfängnisverhütenden Maßnahmen erfolgen.
2. Während der Therapie sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen und Schwangerschaftstests durchzuführen. Verschreibung und Abgabe der Arzneimittel dürfen nur unter Beachtung der entsprechenden Auflagen erfolgen. Dem wiederholten Aufklärungsgespräch mit der Patientin kommt eine zentrale Rolle zu. Ziel ist es, die Patientin für das teratogene Potenzial von Isotretinoin zu sensibilisieren und die Compliance zu erhöhen.
3. Aufgrund der Halbwertszeit von Isotretinoin sind alle Sicherheitsmaßnahmen bis mindestens einen Monat nach Therapieende fortzusetzen.

Weitere Informationen sowie alle Broschüren finden Sie auf der Homepage des BfArM unter Arzneimittel > Pharmakovigilanz > Risikoinformationen > Weitere Arzneimittelrisiken > 2005 > „Besondere Sicherheitsmaßnahmen bei der Verordnung, Abgabe und Anwendung von Isotretinoin erforderlich“.

REFERENZEN

1. Moskop JC et al.: Ethical aspects of teratogenic medications: the case of isotretinoin. *J Clin Ethics*. 1997;8:264-278
2. Dai WS et al.: Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26:599-606
3. Lammer EJ et al.: Retinoic acid embryopathy. *N Eng J Med*. 1985;313:837-841
4. Entscheidung der EU-Kommission vom 17. Oktober 2003 über das Inverkehrbringen der Humanarzneimittel mit dem Inhaltsstoff „Isotretinoin“, C(2003)3928
5. Schaefer C et al.: Isotretinoin exposure and pregnancy outcome: an observational study on the Berlin Institute for Clinical Teratology and Drug Risk Assessment in Pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;281(2):221-227

M. HUBER
H. HILLEN
(BfArM)

// Dopaminagonisten und Impuls-Kontroll-Störungen //

Seit längerer Zeit sind sogenannte Impuls-Kontroll-Störungen – hierzu zählen beispielsweise pathologisches Spielen beziehungsweise Spielsucht sowie gesteigerte Libido und Hypersexualität – als mögliche Nebenwirkung der Einnahme von Dopaminagonisten bekannt. Angaben zur Häufigkeit dieser unerwünschten Arzneimittelwirkungen lieferte eine jüngst erschienene nordamerikanische Querschnittsstudie. Wurden Impuls-Kontroll-Störungen anfänglich primär bei Patienten mit Parkinson-Krankheit gesehen, so gibt es inzwischen Hinweise, dass Impuls-Kontroll-Störungen auch bei Patienten auftreten können, die Dopaminagonisten zur Behandlung eines Restless-legs-Syndroms (RLS) erhalten.

Im Mai 2010 veröffentlichten Weintraub et al. eine epidemiologische Studie, die den Zusammenhang zwischen der Einnahme von Dopaminagonisten und dem Auftreten von sogenannten Impuls-Kontroll-Störungen untersuchte.¹ Hierbei handelt es sich um eine Querschnittsstudie an insgesamt 3.090 Patienten aus den USA und Kanada mit idiopathischer Parkinson-Krankheit. In die Studie wurden nur solche Patienten eingeschlossen, deren Erkrankung seit mindestens einem Jahr medikamentös mit nachgewiesenem Erfolg behandelt wurde. Zudem durfte die Behandlung mit einem Dopaminagonisten in den sechs Monaten vor der Studie weder begonnen noch beendet worden sein. 66,0 Prozent der Patienten nahmen einen Dopaminagonisten – ganz überwiegend Pramipexol und Ropinirol – ein. 41,6 Prozent der Patienten gaben an, Pramipexol als einzigen Dopaminagonisten einzunehmen. Ropinirol war alleiniger Dopaminagonist bei 21,1 Prozent der Patienten.

Das Vorliegen einer Impuls-Kontroll-Störung wurde mittels eines semistrukturierten Interviews erfasst. Die folgenden Störungen wurden hierbei abgefragt:

- pathologisches Spielen/Spielsucht
- zwanghaftes sexuelles Verhalten (einschließlich gesteigerter Libido/Hypersexualität)
- Kaufsucht
- binge eating disorder, d.h. bestimmte Essstörungen, die mit Essattacken einhergehen

Tabelle: Ergebnisse der Weintraub-Studie

(Quelle: mod. nach [1])

Einnahme eines Dopaminagonisten	Vorliegen einer Impuls-Kontroll-Störung				gesamt	Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall)
	ja		nein			
	n	Prozent	n	Prozent	n	
nein	72	6,9	978	93,1	1.050	2,72 (2,08–3,54)
ja	348	17,1	1.692	82,9	2.040	

Bei 420 Patienten wurde das Vorliegen einer oder mehrerer der oben genannten Impuls-Kontroll-Störungen berichtet (siehe Tabelle Seite 5). In der Gruppe, die Dopaminagonisten einnahmen, war der Anteil der Patienten, die von einer Impuls-Kontroll-Störung betroffen waren, mit 17,1 Prozent höher als bei den Patienten, die keinen Dopaminagonisten einnahmen (6,9%; p-Wert <0,001). Dabei machte es statistisch keinen Unterschied, ob die Patienten Pramipexol (17,7% der Patienten mit Impuls-Kontroll-Störung) oder Ropinirol (15,5%) einnahmen (Odds Ratio 1,22; 95%-Konfidenzintervall 0,94–1,57, p-Wert=0,14). Neben der Einnahme von Dopaminagonisten waren in einer multivariaten Analyse noch weitere Faktoren mit dem Vorliegen einer Impuls-Kontroll-Störung assoziiert, so beispielsweise Alter bis einschließlich 65 Jahre (p-Wert < 0,001), Rauchen (p-Wert < 0,02) oder pathologisches Spielen in der familiären Vorgeschichte (p-Wert < 0,001).

Im Gegensatz zur hier beschriebenen Arbeit von Weintraub et al. fand eine ebenfalls im Mai 2010 veröffentlichte Studie aus der Türkei keine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Einnahme von Dopaminagonisten und dem Auftreten von Impuls-Kontroll-Störungen bei Parkinson-Patienten.² Die Studienpopulation war allerdings deutlich kleiner, insgesamt wurden nur 554 Patienten untersucht.

BEWERTUNG DER PHARMACOVIGILANCE WORKING PARTY (PHVWP)

Schon im Juli 2007 wurde vom BfArM mittels eines Stufenplanbescheides angeordnet, die Produktinformationen von Arzneimitteln aus der Gruppe der Dopaminagonisten (einschließlich der Kombinationspräparate mit Levodopa) um Hinweise bezüglich des Risikos von pathologischem Spielen/Spielsucht sowie gesteigerter Libido/Hypersexualität zu ergänzen.

Grundlage für den Stufenplan war eine Bewertung der Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP) des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur, die sich auf einen von der britischen Arzneimittelbehörde MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) verfassten Bericht stützte. In diesem Bericht wurden sowohl Nebenwirkungsspontanberichte aus Mitgliedsländern der Europäischen Union als auch Fallberichte aus der wissenschaftlichen Literatur ausgewertet. Die überwiegende Zahl der Fälle betraf Patienten mit Parkinson-Krankheit.

Nach der wissenschaftlichen Bewertung kam die Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe zu der Schlussfolgerung, dass es sich bei pathologischem Spielen/Spielsucht sowie gesteigerter Libido/Hypersexualität um eine potenzielle Nebenwirkung handelt, welche die gesamte Wirkstoffgruppe der Dopaminagonisten betrifft. Die Aufnahme von entsprechenden Hinweisen in die Produktinformationen der einzelnen Arzneimittel wurde daher für notwendig erachtet.

WIRKSTOFFGRUPPE DER DOPAMINAGONISTEN

Die Gruppe der Dopaminagonisten umfasst einerseits Ergotalkaloide (auch Mutterkornalkaloide genannt) – beispielsweise Bromocriptin, Cabergolin und Pergolid – sowie andererseits Non-Ergot-Derivate. Zu Letzteren zählen unter anderen die Wirkstoffe Pramipexol, Ropinirol und Rotigotin, die zu den meistverordneten Dopaminagonisten überhaupt gehören.^{3,4} Die Monotherapie mit Non-Ergot-Derivaten gilt bei der Behandlung der Parkinson-Krankheit bei Patienten unter 70 Jahren ohne wesentliche Komorbidität als Therapie der ersten Wahl.⁵ Darüber hinaus werden die Dopaminagonisten auch bei einigen anderen Erkrankungen eingesetzt: Neben gynäkologischen Indikationen (beispielsweise zum Abstillen) sowie endokrinologischen Erkrankungen (u. a. Hyperprolaktinämie, Hypophysenadenom) ist dies nicht zuletzt die Behandlung des Restless-legs-Syndroms (RLS). Gemäß Leitlinie zählen Levodopa und Dopaminagonisten zur Therapie der ersten Wahl.⁶ Für diese Indikation zugelassen sind zur Zeit eine Kombination aus Levod-

opa und Benserazid (Restex®), Pramipexol (Sifrol®), Ropinirol (z.B. Adartrel®) und in Form eines Pflasters transdermal appliziertes Rotigotin (Neupro®). Bei der Anwendung von Cabergolin oder Pergolid in der Indikation RLS handelt es sich hingegen um Off-Label-Use.

UAW-VERDACHTSFÄLLE IN DER BFARM-DATENBANK

Dem BfArM wurden mit Stand vom 21. September 2010 aus Deutschland insgesamt 37 Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) zu Impuls-Kontroll-Störungen unter Dopaminagonisten gemeldet. Diese Fälle umfassen 40 Wirkstoffe, da in einigen Meldungen mehr als ein Wirkstoff als ursächlich für die Impuls-Kontroll-Störung angesehen wurde. Die am häufigsten genannten Dopaminagonisten waren Pramipexol (14), Ropinirol (9), Rotigotin (5) und Cabergolin (4). Bei 27 der verdächtigen Wirkstoffe wurde die Parkinson-Krankheit als Indikation genannt, bei acht Wirkstoffen das RLS, fünfmal wurde die Indikation in der UAW-Meldung nicht angegeben.

SITUATION BEI RESTLESS-LEGS-SYNDROM

Die oben genannten Zahlen aus der UAW-Datenbank des BfArM machen deutlich, dass Impuls-Kontroll-Störungen nicht ausschließlich bei Patienten mit Parkinson-Krankheit auftreten können. Bei einem Fünftel der Dopaminagonisten wurde in den Nebenwirkungsmeldungen als Indikation RLS angegeben. Dies vor dem Hintergrund, dass die Prävalenz eines klinisch bedeutsamen RLS in der westlichen Welt mit 2,7 Prozent angegeben wird.⁷

Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Dopaminagonisten und Impuls-Kontroll-Störungen finden sich auch in einer unlängst publizierten Studie von Cornelius et al.⁸ Einschränkend muss hier jedoch festgehalten werden, dass die Anzahl der untersuchten Patienten deutlich kleiner war als in der oben genannten Weintraub-Studie. Dass bei der Entstehung einer Impuls-Kontroll-Störung bei Restless-legs-Patienten noch weitere Faktoren eine Rolle spielen, legt eine weitere – allerdings ebenfalls relativ kleine – Studie an 97 Patienten nahe.⁹ Als möglicherweise begünstigende Faktoren wurden von den Autoren Stress, Depression sowie Schlafprobleme identifiziert.

FAZIT

Impuls-Kontroll-Störungen sind eine potenzielle Nebenwirkung bei der Therapie mit Dopaminagonisten. Dies sollte nicht nur bei der Behandlung von Parkinson-Patienten bedacht werden, sondern auch bei Patienten mit Restless-legs-Syndrom. Verdachtsfälle einer solchen UAW sollten an BfArM oder AkdÄ gemeldet werden.

REFERENZEN

1. Weintraub D et al.: Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol.* 2010;67(5):589-595

2. Kenangil G et al.: Compulsive behaviors in patients with Parkinson's disease. *Neurologist.* 2010;16(3):192-195

3. Schwabe U: Parkinsonmittel. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2007.* Springer, Berlin 2007

4. Schwabe U: Parkinsonmittel. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2009.* Springer, Berlin 2009

5. AWMF-Leitlinie: Parkinson-Syndrome – Diagnostik und Therapie. Leitlinien-Register Nr. 030/010, Stand 10/2008; <http://leitlinien.net>

6. AWMF-Leitlinie: Restless-Legs-Syndrom (RLS) und Periodic Limb Movement Disorder (PLMD). Leitlinien-Register Nr. 030/081, Stand 10/2008; <http://leitlinien.net>

7. Allen P et al.: Restless legs syndrome prevalence and impact – REST general population study. *Arch Intern Med.* 2005;165:1286-1292

8. Cornelius JR et al.: Impulse control disorders with the use of dopaminergic agents in restless legs syndrome: a case-control study. *Sleep.* 2010;33(1):81-87

9. Pourcher E et al.: Compulsive habits in restless legs syndrome patients under dopaminergic treatment. *J Neurol Sci.* 2010;290(1-2):52-56

// Aktuelle Erkenntnisse zum Risiko für Invagination und Kawasaki-Syndrom nach Rotavirusimpfung //

D. OBERLE

K. WEISSER

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

Invagination und Kawasaki-Syndrom sind pädiatrische Erkrankungen, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe von Rotavirusimpfstoffen berichtet wurden. Während nach dem bisherigen Stand des Wissens kein kausaler Zusammenhang zwischen Kawasaki-Syndrom und Rotavirusimpfstoffen hergestellt werden kann, weisen aktuelle Studienergebnisse aus Mexiko und Australien auf ein gehäuftes Auftreten einer Invagination nach Rotavirusimpfung in einem engen Zeitfenster nach der ersten Impfdosis hin. Der vorliegende Artikel fasst für beide unerwünschten Ereignisse im zeitlichen Zusammenhang mit Rotavirusimpfungen den aktuellen Erkenntnisstand zusammen.

HINTERGRUND

Rotavirusinfektion

Rotavirusinfektionen sind eine häufige Ursache von Gastroenteritiden bei Säuglingen und Kleinkindern. Rotaviren gehören zur Familie der Reoviridae.¹ Zurzeit sind sieben Serogruppen innerhalb der Gattung Rotavirus bekannt (A–G), wobei Gruppe A im klinischen Untersuchungsgut am häufigsten vorkommt. Die Inzidenz ist im Alter von vier bis 23 Monaten am höchsten. Es besteht eine sehr hohe Kontagiosität – bis zum Alter von fünf Jahren sind nahezu alle Kinder seropositiv für Rotaviren. Man schätzt, dass Rotavirusinfektionen weltweit jährlich für etwa 390.000 Todesfälle bei Kindern unter fünf Jahren verantwortlich sind, die meisten davon in den Entwicklungsländern.²

In Deutschland wurden im Jahr 2009 18.627 Hospitalisationen aufgrund von Enteritis durch Rotaviren bei Kindern unter fünf Jahren und 6.640 bei Kindern unter einem Jahr registriert.³ Die Übertragung erfolgt durch Schmierinfektion (Virusausscheidung weitgehend über den Darm), seltener auch durch Tröpfcheninfektion.

Die Inkubationszeit beträgt 24 bis 72 Stunden. Eine Infektion der Enterozyten des Dünndarms führt zur osmotischen Diarrhö mit Elektrolyt- und Wasserverlust. Etwa die Hälfte der Kleinkinder macht die Infektion symptomlos durch – sie sind klinisch gesunde Ausscheider des Virus. Die Infektion kann aber auch mit heftigem Brechdurchfall, grüngelben, übelriechenden Stühlen bei leicht erhöhter Temperatur, nicht zu unterschätzender Dehydratation sowie Elektrolytentgleisung einhergehen.⁴ Auch können unspezifische respiratorische Symptome auftreten. Therapeutisch ist eine orale Rehydratation oft ausreichend, in schweren Fällen ist eine parenterale Rehydratation indiziert.

Impfstoffe

Seit 2006 sind von der Europäischen Kommission zwei oral zu verabreichende Impfstoffe gegen Rotavirus-assoziierte Erkrankungen zugelassen, Rotarix® von GlaxoSmithKline Biologicals und RotaTeq® von Sanofi Pasteur MSD.^{5,6} Rotarix® enthält einen lebend-attenuierten humanen Rotavirusstamm. Der Impfstoff ist zur aktiven Immunisierung von Säuglingen indiziert, um einer Rotavirus-Gastroenteritis vorzubeugen. Die Impfserie besteht aus zwei Dosen. Die erste Impfung kann ab einem Alter von sechs Wochen erfolgen. Zwischen den beiden Gaben ist ein Zeitabstand von mindestens vier Wochen einzuhalten. Die Impfungen müssen laut Fachinformation bis zum Alter von 24 Wochen abgeschlossen sein.⁵ RotaTeq® ist ein attenuierter Impfstoff, der lebende human-bovine Rotavirus-Reassortanten enthält und

zur aktiven Immunisierung von Säuglingen ab einem Alter von sechs Wochen zur Prävention einer Rotaviren-Gastroenteritis indiziert ist. Um den vollen Impfschutz zu erwerben, sind drei Impfungen notwendig: Alle drei Dosen sind spätestens bis zur Vollendung der 26. Lebenswoche zu verimpfen (empfohlen bis zur Vollendung der 20. bis 22. Lebenswoche).⁶

Impfempfehlungen

In Deutschland gehört die Impfung gegen Rotavirus-assoziierte Erkrankungen bisher nicht zu den von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlenen Standardimpfungen,⁷ wird allerdings gegenwärtig eingesetzt. Vier Bundesländer (Sachsen, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern und Thüringen) haben die Rotavirusimpfung in ihre öffentlichen Impfempfehlungen aufgenommen. Im Dezember 2009 hat sich die Weltgesundheitsorganisation (WHO) wegen der weltweiten Bedeutung der Impfstoffe für die Routineimpfung von Kindern gegen Rotavirus-Gastroenteritis ausgesprochen.

INVAGINATION

Krankheitsbild

Invagination ist definiert als Einstülpung eines Darmabschnittes in den nachfolgenden Darmanteil. Die häufigste Lokalisation (80–90 %) ist ileozökal. Etwa 80 Prozent der Invaginationen treten bei Kindern innerhalb des ersten Lebensjahres auf; ein Häufigkeitsgipfel ist in einem Alter von 6,4 bis 12,5 Monaten zu beobachten. In einer neueren Untersuchung, die in bayerischen Kliniken durchgeführt wurde, betrug die Inzidenz von Invaginationen, die zur Hospitalisation führten, bei Kindern unter einem Jahr 72/100.000 Personenjahre.⁸ In 90 Prozent der Fälle tritt die Erkrankung idiopathisch auf. Zu den Risikofaktoren für das Auftreten einer Invagination gehören Virusinfektionen mit Hyperplasie der Peyer-Plaques, vermehrte Darmmotilität und vergrößerte mesenteriale Lymphknoten, zum Beispiel im Rahmen einer Enteritis. Andere Risikofaktoren sind Meckel-Divertikel, Kolonpolypen, Darmduplikaturen, Appendix oder Adhäsionen. Bei protrahiertem Verlauf kann es zum Ileus mit galligem Erbrechen und bei Perforation zu peritonitischen Symptomen kommen. Die Therapie besteht aus einer sofortigen hydrostatischen oder operativen Desinvagination.

Auch bei der Infektion mit Rotaviren wurden vergrößerte mesenteriale Lymphknoten und eine Verdickung der Wand des distalen Ileum beobachtet.⁹ Bisher gibt es allerdings keine Hinweise darauf, dass Infektionen mit dem Rotaviruswildtyp mit dem Auftreten einer Invagination assoziiert sind.¹⁰

Invagination nach Rotavirusimpfung

Der im Jahr 1998 in den USA zugelassene Lebendimpfstoff RotaShield® (damals Wyeth-Lederle Vaccines) enthielt replikationsfähige Viren und Virus-Reassortanten (Rhesusaffe/Mensch). Dieser Impfstoff wurde mit einem deutlich erhöhten Risiko für Invagination insbesondere ein bis zwei Wochen nach der ersten Dosis assoziiert¹¹ und deshalb im Oktober 1999 vom amerikanischen Markt genommen.¹² Vor diesem Hintergrund wurde das Risiko für Invagination in großen kontrollierten Studien (jeweils über 60.000 Studienteilnehmer) bereits vor der Zulassung der aktuellen Impfstoffe Rotarix®⁵ und RotaTeq®⁶ untersucht. Ein erhöhtes Risiko für Invaginationen wurde für keinen der beiden Impfstoffe festgestellt. Zusätzlich wurden nach der Zulassung weitere Studien initiiert. So ergab eine Auswertung des CDC (Centers for Disease Control) und der FDA aus den spontan gemeldeten Verdachtsfällen nach Impfung mit RotaTeq® in den USA im Vergleich zu den zu erwartenden Fällen keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko.¹³ Eine vom Zulassungsinhaber gesponserte prospektive Postmarketing-Studie in den USA ergab

Anlässlich des ACIP-Meetings am 28.10.2010 wurde die Datenlage zu Rotavirusimpfstoffen und Invagination vorgestellt, einzusehen unter:

<http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/slides-oct10.htm#rotavirus>

Tabelle:
Anzahl der Meldungen von Verdachtsfällen einer Invagination nach Impfung mit Rotarix® oder RotaTeq®

(Aufteilung nach Anzahl verabreichter Impfdosen und Zeitabstand zwischen Impfung und Auftreten der Invagination; Quelle: PEI-Datenbank, Stand: 30.11.2010)

keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für Invaginationen bei den mit RotaTeq® geimpften Kindern (n=85.150) im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=62.617).⁶

Im August 2010 hat das Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) der WHO über die vorläufigen Ergebnisse weiterer Sicherheitsstudien nach der Zulassung sowie der Spontanerfassung von Verdachtsfällen von Impfnebenwirkungen beraten und am 22. September 2010 eine Stellungnahme veröffentlicht.¹⁴ Das GACVS geht darin insbesondere auf epidemiologische Studien in Mexiko und Brasilien ein, in denen Invaginationen nach routinemäßiger Rotarix®-Impfung evaluiert werden. Eine Zwischenauswertung der Surveillance-Daten in Mexiko weist mit 18 Krankenhausaufnahmen aufgrund von Invagination (keine mit tödlichem Ausgang) eine Häufung in einem Zeitfenster von sieben Tagen nach der ersten Dosis auf. Auch Interimsanalysen einer von GSK Biologicals gesponserten weiteren Studie in Mexiko zeigen eine leicht erhöhte Inzidenz in einem Zeitfenster von 30 Tagen nach der ersten Dosis Rotarix®.¹⁴ Demgegenüber hat jedoch die Studie in Brasilien keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für Invagination nach der ersten Dosis Rotarix® gezeigt; die Ergebnisse nach der zweiten Dosis wiesen sogar eher auf einen protektiven Effekt hin.¹⁵

In Australien wurden die im Rahmen der Spontanerfassung berichteten Fälle einer Invagination nach Impfung mit Rotarix® oder RotaTeq® mit der Hintergrundinzidenz (Anzahl der statistisch zu erwartenden Fälle pro einer definierten Anzahl Personen unter Risiko in einem bestimmten Zeitraum) verglichen. Diese Untersuchung ergab ein Signal für ein erhöhtes Risiko für Invagination, vor allem in einem Zeitfenster von sieben Tagen nach der ersten Dosis.¹⁶ Allerdings basieren diese Ergebnisse auf sehr wenigen Fällen (für Rotarix® und RotaTeq® jeweils drei Fälle) und historischen Daten für die Hintergrundinzidenz.

Würden sich die vorläufigen Ergebnisse der Surveillance-Daten in Mexiko bestätigen, wären der Impfung mit Rotarix® ein bis zwei zusätzliche Krankenhausaufnahmen aufgrund von Invagination pro 100.000 Geimpfte zuzuschreiben und somit deutlich niedriger als das Risiko nach Gabe von RotaShield®, das mit einem zusätzlichen Fall pro 5.000–10.000 Geimpften beziffert wurde.¹⁴

Das PEI nahm die Stellungnahme der WHO zum Anlass, die in Deutschland im Rahmen der passiven Surveillance gemeldeten Fälle einer Invagination in zeitlichem Zusammenhang mit Rotavirusimpfstoffen einer genaueren Analyse zu unterziehen (Stand: 30.11.2010).

Die Fälle wurden gemäß den Kriterien der Brighton Collaboration Intussusception Working Group¹⁷ evaluiert. Die Brighton Collaboration entwickelt Falldefinitionen unerwünschter Ereignisse nach Impfungen und ermöglicht Klassifikationen entsprechend der diagnostischen Sicherheit. Danach konnten fünf Fälle wegen fehlender Informationen nicht klassifiziert werden. Alle anderen Fälle erfüllten die höchste Stufe

Zeitlicher Abstand zwischen Impfung und Auftreten der Invagination					
Impfstoff	≤7 Tage	>7 Tage ≤14 Tage	>14 Tage ≤21 Tage	>21 Tage	ohne Intervall- angabe
Rotarix®	n=15 Meldungen				
1. Dosis	9	1	1	2	1
2. Dosis	0	0	0	1	0
RotaTeq®	n=12 Meldungen				
1. Dosis	5	0	0	1	0
2. Dosis	2	2	0	0	1
3. Dosis	0	0	0	1	0

der diagnostischen Sicherheit (Stufe 1). Die Anzahl der Meldungen für die jeweiligen Impfstoffe sind in der Tabelle in Abhängigkeit vom Zeitabstand zwischen Impfung und Diagnose aufgeführt. Die Kinder, bei denen eine Invagination im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung mit Rotarix® auftrat, waren bei Auftreten der Reaktion im Mittel $3,8 \pm 1,4$ Monate alt (sieben weiblich, acht männlich). Alle Fälle bis auf einen traten nach der ersten Dosis auf. Die Invagination trat in neun Fällen (60%) in einem Zeitintervall \leq sieben Tage auf (siehe Tabelle). In dreizehn Fällen wurde Rotarix® allein verabreicht, bei einem Kind gleichzeitig mit der ersten Dosis eines Sechsfachimpfstoffs und bei einem weiteren Kind gleichzeitig mit der ersten Dosis eines Sechsfachimpfstoffs und der ersten Dosis eines siebenvalenten Pneumokokkenimpfstoffs. In einem Fall (vier Monate alter weiblicher Säugling, zweite Impfdosis) wurde retrospektiv die Möglichkeit einer intestinalen Malrotation eingeräumt, in einem anderen Fall war der aktuellen Invagination eine frühere Invagination vorausgegangen (Alter dreieinhalb Monate, männlich, erste Dosis). In den anderen dreizehn Fällen gab es keinen Hinweis darauf, dass Risikofaktoren für eine Invagination vorlagen.

Die zwölf Kinder mit Invagination nach Impfung mit RotaTeq® (fünf weiblich, sieben männlich) waren bei Auftreten der Reaktion im Mittel $4,5 \pm 1,6$ Monate alt. Sechs Fälle traten nach der ersten, fünf Fälle nach der zweiten und ein Fall nach der dritten Dosis auf. Die Invagination trat bei insgesamt fünf Kindern (42,0%) in einem Zeitintervall \leq sieben Tage nach der ersten Dosis auf (siehe Tabelle Seite 10). Bei fünf Kindern wurde RotaTeq® allein verabreicht, bei einem Kind zusammen mit einem siebenvalen-

ten Pneumokokkenimpfstoff, bei fünf Kindern zusammen mit einem Sechsfachimpfstoff und einem siebenvalenten Pneumokokkenimpfstoff und einmal gleichzeitig mit einem Fünffachimpfstoff (TdaP-HepB-IPV) und einem siebenvalenten Pneumokokkenimpfstoff. In einem Fall (Alter vier Monate, männlich, zweite Impfung) lag ein Meckel-Divertikel vor, in einem weiteren Fall (Alter vier Monate, männlich, erste Impfung) wurde nebenbefundlich bei der Operation eine kongenitale Aussparung im Mesenterium festgestellt. In den anderen zehn Fällen gab es keine Hinweise auf Risikofaktoren.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass seit der Zulassung beider Impfstoffe in Deutschland im zeitlichen Zusammenhang mit einer Rotavirusimpfung 27 Fälle von Invagination berichtet wurden. In 23 von 27 Fällen wurden keine spezifischen Risikofaktoren dokumentiert. Bei der Mehrzahl der Meldungen traten die Symptome innerhalb der ersten Woche nach der ersten Dosis auf.

Dabei ist jedoch zu beachten, dass Verdachtsfälle von Nebenwirkungen beziehungsweise Impfkomplicationen in engem zeitlichem Abstand zu einer Impfung möglicherweise häufiger gemeldet werden als Ereignisse, die längere Zeit nach einer Impfung auftreten. Drei der 27 Kinder waren zum Zeitpunkt der ersten Impfung bereits älter, als in der jeweiligen Fachinformation für diese Impfung vorgesehen ist. Bei verspätetem Beginn der Impfserie kommen die Kinder in ein Alter, in dem Invaginationen relativ häufiger auftreten. Um die Zahl von rein zufällig in zeitlichem Zusammenhang auftretenden Fällen von Invagination zu verringern, die dann fälschlicherweise mit der Impfung assoziiert werden, ist es wesentlich, dass die vorgegebenen Impfzeiträume eingehalten werden.



Abbildung:
Ultraschallaufnahme eines invaginierten Darmabschnittes bei einem Kind mit Invagination: typisches Kokardenphänomen

(Quelle: Sabine Böttger, leitende Oberärztin, Kinderradiologie, Universitätsklinik Frankfurt)

REFERENZEN

1. Martella V et al.: Zoonotic aspects of rotaviruses. *Vet Microbiol.* 2010 January 27;140(3-4):246-255
2. Chandran A et al.: Prevention of rotavirus gastroenteritis in infants and children: rotavirus vaccine safety, efficacy, and potential impact of vaccines. *Biologics* 2010;4:213-229
3. Robert Koch-Institut (persönliche Kommunikation)
4. Parashar UD et al.: Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis.* 2006(2):304-306
5. Fachinformation Rotarix®, Stand März 2010
6. Fachinformation RotaTeq®, Stand August 2010
7. *Epid Bull* 33/2010
8. Kohl LJ et al.: Intussusception-associated hospitalisations in Southern Germany. *Eur J Pediatr.* 2010;169(12):1487-1493
9. Robinson CG et al.: Evaluation of anatomic changes in young children with natural rotavirus infection: is intussusception biologically plausible? *J Infect Dis.* 2004;189(8):1382-1387
10. Chen YE et al.: New Zealand Rotavirus Study Group. Intussusception and rotavirus associated hospitalisation in New Zealand. *Arch Dis Child.* 2005;90(10):1077-1081
11. Murphy TV et al.: Intussusception among Infants Given an Oral Rotavirus Vaccine. *N Engl J Med.* 2001; 344:564-572
12. *MMWR* November 05, 1999/48(43); 1007. www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4843a5.htm
13. Haber P et al.: Postlicensure Monitoring of Intussusception after Rotateq Vaccination in the United States, February 1, 2006, to September 25, 2007. *Pediatrics* 2008;121;1206-1212
14. World Health Organization. Statement on Rotarix and Rotateq vaccines and intussusception. www.who.int/vaccine_safety/topics/rotavirus/rotarix_and_rotateq/intussusception_sep2010/en/
15. Maluf E et al.: Monitoring the safety of the oral vaccine against rotavirus, Parana-Brazil. Poster at the 28th Annual meeting of the European Society for

Insgesamt kann auf der Basis der spontan gemeldeten Fälle derzeit nicht beurteilt werden, ob es sich um koinzidente oder kausale Ereignisse handelt. Auch kann ein Unterschied zwischen beiden Impfstoffen nicht beurteilt werden, da zwar die vom PEI freigegebenen Impfstoffdosen bekannt sind, nicht aber die Zahl der in einem bestimmten Alter geimpften Kinder. Da Invaginationen aber eine altersabhängige Inzidenz aufweisen, sind diese Informationen notwendig, um zum Beispiel zu beurteilen, ob die gemeldete Zahl der Invaginationen nach Impfung die Zahl der nur zufällig vorkommenden Fälle übersteigt. Deshalb plant das Paul-Ehrlich-Institut gemeinsam mit dem Robert Koch-Institut (RKI), weitergehende epidemiologische Untersuchungen in Deutschland durchzuführen.

FAZIT: INVAGINATION NACH ROTAVIRUSIMPFUNG

Ergebnisse von in Mexiko und Australien durchgeführten Studien nach der Zulassung ergeben für beide in der EU zugelassenen Rotavirusimpfstoffe ein Signal für ein erhöhtes Risiko einer Invagination in einem engen Zeitfenster nach der ersten Dosis. Diese Ergebnisse konnten allerdings in anderen Untersuchungen, möglicherweise auch wegen teilweise zu geringer Studiengröße, nicht bestätigt werden. Offenbar ist das zusätzliche Risiko, wenn es überhaupt besteht, sehr gering. Im Einzelfall sollte dies gegenüber dem Nutzen der Impfung abgewogen werden. Das Paul-Ehrlich-Institut weist darauf hin, dass die Fachinformationen zu den Impfstoffen beachtet werden sollen. Rotavirusimpfungen sollten bis zum Alter von 24 beziehungsweise 26 Wochen abgeschlossen sein. Das Paul-Ehrlich-Institut wird gemeinsam mit dem Robert Koch-Institut (RKI) weitergehende epidemiologische Untersuchungen in Deutschland durchführen. Hierzu ist eine hohe Meldebereitschaft der Angehörigen von Gesundheitsberufen besonders wichtig.

KAWASAKI-SYNDROM**Krankheitsbild**

In der Vergangenheit wurden Meldungen eines Kawasaki-Syndroms (KS) mit der Gabe von Rotateq® in Verbindung gebracht. Das KS ist eine mukokutane Lymphknotenerkrankung, die überwiegend Kinder und Säuglinge betrifft. Es ist gekennzeichnet durch Fieber über mindestens fünf Tage, bilaterale konjunktivale Injektionen, Veränderungen der Schleimhäute des oberen Respirationstrakts wie geröteter Pharynx, gerötete, eingerissene Lippen und Erdbeerzunge. Zu den Veränderungen an den Extremitäten gehören periphere Ödeme, periphere Erytheme, Hautschuppungen an den Fingerkuppen, polymorphes Exanthem sowie zervikale Adenopathie. Gefürchtet sind vor allem die kardiovaskulären Manifestationen des KS wie Koronararterienaneurysmen (KAA), Myokarditis, Perikarditis, valvuläre Regurgitation oder kongestives Herzversagen, die für die Langzeitmorbidity und -mortalität verantwortlich sind. Eine meist zusätzlich vorliegende Thrombozytose prädisponiert zu Stenosierung der Koronarien und Myokardinfarkt. Die Erkrankung verläuft typischerweise in drei Phasen: Die Akutphase dauert sieben bis 14 Tage und ist gekennzeichnet durch hohes Fieber und schlechten Allgemeinzustand, die Hauptsymptome sind nachweisbar. In der subakuten Phase (zweite bis dritte Woche) bilden sich Fieber, Lymphadenopathie und Exanthem zurück. Es kommt zu einer Hautschuppung an Fingern und Zehen sowie zum Thrombozytenanstieg. In der Rekonvaleszenzphase haben sich alle klinischen Symptome zurückgebildet, die Laborparameter normalisieren sich. Entscheidend sind eine frühzeitige Diagnose und ein sofortiger Beginn

Paediatric Infectious Diseases (ESPID) in Nice, France, May 4-8, 2010. www.kenes.com/esp2010/posters/Abstract591.htm

16. Buttery J et al.: Intussusception Following Rotavirus Vaccine Administration: Post-marketing Surveillance of Rotateq® & Rotarix in the Australian National Immunization Program in Australia. Poster at the 28th Annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) in Nice, France, May 4-8, 2010. www.kenes.com/esp2010/posters/Abstract288.htm

17. Bines JE et al.: Acute intussusception in infants and children as an adverse event following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation. *Vaccine*. 2004;22:569-574

18. Yanagawa H et al.: Incidence of Kawasaki disease in Japan: the nationwide surveys of 1999-2002. *Pediatr Int*. 2006;48(4):356-361

19. Freihorst J: Inkomplettes Kawasaki-Syndrom. Echokardiographie hilft bei der Diagnosestellung. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2010;158:5-9

20. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Kawasaki-Syndrom und RotaTeq®-Impfung – Möglicher Zusammenhang. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2009;157:372

21. Oberle D et al.: Schutzimpfung gegen Rotavirus-Gastroenteritis. Assoziation mit dem Kawasaki-Syndrom? *Monatsschr Kinderheilkd*. 2010;158:1253-1260

22. Sicherheitsinformation PEI vom 2.2.2009 (Archiv Sicherheitsinformation)

der Therapie mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) und Acetylsalicylsäure (ASS). Diese Therapie zielt darauf ab, die Entzündung einzudämmen und die Entwicklung von KAA zu vermeiden.

Die Ätiologie des KS ist trotz jahrzehntelanger Forschung nach wie vor ungeklärt. Viele Ursachen wurden diskutiert. Für eine genetische Disposition sprechen die weltweit stark unterschiedlichen Inzidenzen, wobei das KS in Japan mit 137,7/100.000 Personenjahre bei Kindern unter fünf Jahren am häufigsten ist.¹⁸ Dagegen liegt die Inzidenz bei Kindern kaukasischer Abstammung deutlich niedriger, wobei große Schwankungen zwischen einzelnen Ländern beobachtet werden. In Europa wird die KS-Inzidenz bei Kindern unter fünf Jahren auf 3–8/100.000 Personenjahre geschätzt¹⁹, in Deutschland fehlen valide Daten.

Verdachtsfälle aus der Spontanerfassung in Deutschland

Im Jahr 2008 wurden dem PEI innerhalb eines relativ kurzen Zeitraums drei KS-Verdachtsfälle nach Impfung einer Charge RotaTeq® gemeldet, davon einer mit tödlichem Ausgang. Daraufhin machte die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) auf eine mögliche Assoziation zwischen KS und RotaTeq®-Impfung aufmerksam.²⁰

Seitdem wurde dem PEI bis zum 30.11.2010 nur ein weiterer KS-Verdachtsfall (im Jahr 2009; Chargennummer nicht identisch mit den vorigen Fällen) nach Impfung mit RotaTeq® gemeldet. In diesem Fall liegen relativ wenige Informationen vor, zudem wurde die Diagnose eines möglichen Kawasaki-Syndroms retrospektiv gestellt. Die vier gemeldeten Fälle traten im Mittel $6,3 \pm 4,5$ Tage nach der RotaTeq®-Impfung auf, und zwar dreimal nach der zweiten und einmal nach der ersten Dosis. Die Kinder waren bei Auftreten des unerwünschten Ereignisses zwischen zweieinhalb und fünf Monaten alt. Confounder (Störfaktoren) wurden in allen vier Fällen berichtet. Bei drei Kindern wurden gleichzeitig andere Impfstoffe verabreicht. Außerdem gab es bei drei Kindern Hinweise auf eine Infektion.

Aus den Berichten der vier gemeldeten KS-Fälle im zeitlichen Zusammenhang mit einer RotaTeq®-Impfung lässt sich kein eindeutiges Muster hinsichtlich Alter, Geschlecht und Intervall bis zum Auftreten der UAW erkennen. Dies deckt sich mit den Erkenntnissen aus den weltweit registrierten Verdachtsfällen. Der Zulassungsinhaber hat in einer großen kontrollierten Studie keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für KS nach RotaTeq® gefunden.⁶ Daraus folgt, dass die Daten für einen zeitlichen, nicht jedoch für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen RotaTeq®-Gabe und Auftreten eines KS sprechen. Die vier deutschen Fallberichte und das Ergebnis der weiterführenden Analysen werden im Detail in der *Monatsschrift Kinderheilkunde* beschrieben.²¹

Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (CHMP) hat sich eingehend sowohl mit den im Jahr 2008 gemeldeten drei KS-Fällen als auch der weltweiten Datenlage befasst. Die ausführliche Evaluierung der betroffenen deutschen Charge ergab keinen Qualitätsmangel. Daher kam der CHMP zu dem Schluss, dass weitere Maßnahmen nicht notwendig sind.²²

FAZIT: KAWASAKI-SYNDROM NACH ROTAVIRUSIMPFUNG

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass kein kausaler Zusammenhang zwischen einer RotaTeq®-Impfung und dem Auftreten eines Kawasaki-Syndroms nachgewiesen werden kann. Ärzte sollten bei Säuglingen und Kindern mit Fieber, das länger als fünf Tage andauert und von Exanthem, bilateraler konjunkivaler Injektion, Veränderungen der Schleimhäute des oberen Respirationstrakts oder zervikaler Adenopathie begleitet wird, immer an ein Kawasaki-Syndrom denken.

// Gelbfieberimpfung: Impfvirusübertragung von stillenden Müttern auf Säuglinge möglich //

H. MEYER

K. WEISSER

(PEI)

Drei Fallberichte von Enzephalitiden (Gehirnentzündungen) bei Neugeborenen, deren stillende Mütter mit Gelbfieber-Lebendimpfstoff geimpft wurden, weisen darauf hin, dass eine Impfvirusübertragung über die Muttermilch erfolgen und zu einer Enzephalitis beim Säugling führen kann. Die Fach- und Gebrauchsinformation des in Deutschland zugelassenen Impfstoffs Stamaril® wurde dem aktuellen Kenntnisstand angepasst und enthält nun einen entsprechenden Warnhinweis und die Empfehlung, stillende Mütter nicht zu impfen.

HINTERGRUND

Infektionen mit Gelbfieberviren sind in den tropischen und subtropischen Gebieten Südamerikas und Afrikas weitverbreitet. Das Gelbfiebervirus wird durch Stechmücken übertragen und kann beim Menschen zu schweren klinischen Verläufen (hämorrhagisches Fieber) bis hin zum Tod führen. Deshalb wird bei Reisen in betroffene Gebiete dringend zu einer Gelbfieberimpfung geraten. Alle weltweit verfügbaren Impfstoffe sind Lebendimpfstoffe und enthalten abgeschwächte Gelbfieberviren. In Deutschland ist der Impfstoff Stamaril® für die Anwendung bei Personen ab einem Alter von sechs Monaten zugelassen. Säuglinge unter sechs Monaten dürfen nicht geimpft werden, da für sie ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen besteht. Zur Impfung von Schwangeren gab es in der Fachinformation zu Stamaril®¹ bisher den Hinweis, dass Daten von einer begrenzten Auswahl von exponierten Schwangeren nicht auf eine negative Auswirkung auf die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen schließen lassen, eine Impfung von Schwangeren aber wegen des potenziellen Übertragungsrisikos nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen sollte. Zur Impfung während der Stillzeit gab es bisher keine ausdrücklichen Empfehlungen.

FALLBERICHTE

Zwischen 2007 und 2009 wurden weltweit drei Fälle einer Enzephalitis bei Neugeborenen (Alter zehn Tage bis fünf Wochen) gemeldet, deren Mütter im ersten Monat nach der Geburt das erste Mal mit einem Gelbfieber-Lebendimpfstoff geimpft wurden.^{2,3} Die Symptome traten bei den Neugeborenen zwischen acht und 25 Tagen nach Impfung der stillenden Mutter auf. In einem der drei Fälle konnte das Impfvirus durch PCR (Polymerase-Kettenreaktion) in der Zerebrospinalflüssigkeit des Neugeborenen nachgewiesen werden.³ Alle Kinder erholten sich und zeigten in einem Zeitraum bis zu sechs Monaten nach Übertragung keine weiteren klinischen Auffälligkeiten. Derzeit ist noch ungeklärt, auf welchem Weg die Übertragung des Impfvirus erfolgte. Als wahrscheinlichste Ursache für die Übertragung gilt das Stillen der Mutter nach Impfung. Bisher wurde allerdings nicht untersucht, ob das Impfvirus in der Muttermilch nachweisbar ist. Weitere noch ungeklärte Faktoren, die das Übertragungsrisiko des Impfvirus von der stillenden Mutter auf den Säugling beeinflussen könnten, sind das Alter des Säuglings bei Exposition und die Tatsache, ob es sich um die erste Impfung oder eine Auffrischimpfung der Mutter handelt.

Um diese Fragen zu klären, regt das GACVS (Global Advisory Committee on Vaccine Safety) der WHO an, Studien in westafrikanischen Ländern durchzuführen, in denen Massenimpfungen erfolgen.²

REFERENZEN

1. Fachinformation Stamaril®, Stand: August 2010

2. Weekly epidemiological record, No. 30, 23. July 2010

3. MMWR / February 12, 2010 / Vol. 59 / No. 5; www.who.int/wer/2010/wer8530.pdfv/mmwr/preview/mmwr.html/mm5905a2.htm

FAZIT

Die Fach- und Gebrauchsinformation für Stamaril® wurde dem aktuellen Kenntnisstand angepasst. Sie enthält nun einen Warnhinweis zur möglichen Übertragung des Impfvirus von stillenden Müttern auf Säuglinge und das damit verbundene Risiko für den Säugling. Darüber hinaus wird empfohlen, stillende Mütter nicht zu impfen, es sei denn, die Reise in ein Endemiegebiet ist unvermeidbar und kann nicht aufgeschoben werden.

// Identifizierung von Biomarkern zur Vorhersage genotoxischer Wirkmechanismen //

E. KRÄMER
R. FRÖTSCHL
(BfArM)

Neue Arzneistoffe müssen unter anderem dahingehend geprüft werden, ob sie Mutationen auslösen und damit Krebserkrankungen verursachen können. Dieses mutagene Potenzial von Arzneistoffen wird aktuell mit In-vitro- und In-vivo-Tests geprüft. Bei positiven In-vitro-Befunden muss häufig mit Hilfe aufwendiger Tiermodelle der genotoxische Wirkmechanismus aufgeklärt werden.¹ Inzwischen sind unterschiedliche Mechanismen bekannt, mit denen genotoxische Substanzen den Zellzyklus sowie die Apoptose beeinflussen. Ein Ziel ist daher, mit Hilfe von neuen Methoden der Genomik sowie funktionellen Analysen Testsysteme zu entwickeln, mit denen es möglich wird, unbekannte Substanzen zuverlässig in vitro auf ihr mutagenes Potenzial hin zu überprüfen.^{2,3} Am BfArM wird ein solches Forschungsprojekt in Zusammenarbeit mit Prof. Jürgen Borlak, Fraunhofer ITEM, Hannover, durchgeführt. An der Lebertumorzelllinie HepG2 wird der Einfluss bekannter mutagener Substanzen auf die Schlüsselproteine p53 und p21 untersucht.

GEN- UND PROTEINAKTIVITÄT IM BLICK

Ziel des Forschungsprojektes ist es, durch Untersuchung des Expressionsprofils toxikologisch relevanter Gene und ihrer Genprodukte – der Proteine – in HepG2-Zellen potenzielle Biomarker für genotoxische Wirkungsmechanismen zu charakterisieren. Bei HepG2-Zellen handelt es sich um eine gut charakterisierte Lebertumorzelllinie. Das Expressionsprofil gibt Auskunft darüber, welche Gene in einer bestimmten Situation in mRNA übersetzt werden können. Die mRNA kann dann durch Prozesse der posttranskriptionalen Modifikation zu einem Protein übersetzt werden. Regulationsprozesse der Zelle können diese Modifikation jedoch erst einmal verhindern oder sogar die mRNA wieder abbauen, sodass die Übersetzung zum Protein verhindert werden kann.

Zellzyklusproteine und Apoptosekontrollproteine spielen eine zentrale Rolle für die Aktivität der Zelle und für den programmierten Zelltod, der häufig bei mutierten Zellen ausgeschaltet ist. P53 ist ein Schlüsselprotein bei der Antwort der Zelle auf genotoxischen Stress. P53 kann unabhängig von seiner Genexpression eine Änderung der zellulären Proteinkonzentration bewirken. Im stressfreien Zustand ist p53 in einem konstanten und weitgehend inaktiven Level in der Zelle vorhanden. Als Antwort auf äußere Stressfaktoren kann die Menge und Aktivität von p53 oder nur die Aktivität erhöht werden. Dabei ist einer der ersten Aktivierungsschritte die spezifische Phosphorylierung des Proteins.⁴ Diese Aktivierung von p53 durch Phosphorylierung kann zur Expression des Proteins p21 führen. P21 beeinflusst den Zellzyklus und induziert im Falle von starken DNA-Schäden auch die Apoptose.⁵

Eine der ersten Untersuchungen im Forschungsprojekt „Identifizierung von Biomarkern“ war daher die Erstellung eines Expressionsprofils mit Fokus auf p53 und p21 sowie die Phosphorylierung von p53 und der Anstieg von p21-Proteinen in HepG2-Zellen. Dabei wurden die Zellen mit fünf bekannten genotoxischen Substanzen – Bleomycin (BM), Etoposid (EP), Benzo(a)pyren (BP), N-Methyl-N-Nitrosoharnstoff (MNH) oder Griseofulvin (GF) – behandelt, die verschiedene, bereits charakterisierte genotoxische Wirkmechanismen besitzen. Die genotoxischen Konzentrationen der Substanzen in den Zellen werden mittels Mikrokern-Test und Comet Assay ermittelt. Mit dem Mikrokern-Test lassen sich Chromosomenschäden und Schäden des Spindelapparates aufdecken. Comet Assay, auch Einzelzellgelelektrophorese genannt, ist eine Technik, die es ermöglicht, DNA-Schädigungen in einzelnen Zellen festzustellen.

REFERENZEN

1. Hu T et al.: Identification of a gene expression profile that discriminates indirect-acting genotoxins from direct-acting genotoxins. *Mutat Res.* 2004;549(1-2):5-27
2. Saito S et al.: Phosphorylation site interdependence of human p53 post-translational modifications in response to stress. *J Biol Chem.* 2003;278(39):37536-37544
3. Stewart ZA et al.: Increased p53 phosphorylation after microtubule disruption is mediated in a microtubule inhibitor- and cell-specific manner. *Oncogene.* 2001;20(1):113-124
4. Appella E et al.: Post-translational modifications and activation of p53 by genotoxic stresses. *Eur J Biochem.* 2001;268(10):2764-2772
5. Yang PM et al.: Loss of IKKbeta activity increases p53 stability and p21 expression leading to cell cycle arrest and apoptosis. *J Cell Mol Med.* 2010;14(3):687-698
6. Houser S et al.: Camptothecin and Zeocin can increase p53 levels during all cell cycle stages. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;289(5):998-1009
7. Slamenová D et al.: Differences between survival, mutagenicity and DNA replication in MMS- and MNU-treated V79 hamster cells. *Mutat Res.* 1990;228(1):97-103

Die HepG2-Zellen wurden zu je drei Zeitpunkten (1 h, 4 h, 24 h) mit den Substanzen behandelt. Nach den Behandlungszeiten wurden die Proteine aus den Zellen extrahiert und der Nachweis von p21 und der Phosphorylierung des Proteins p53 an verschiedenen Aminosäuren – Serin 15, 46 und 392 – mittels ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) gemessen. Für das Expressionsprofil wurden die Zellen für eine Stunde mit den Substanzen behandelt. Nach einer Erholungsphase von je 3, 7, 15 oder 23 h wurde aus den Zellen die RNA extrahiert und darüber das Expressionsprofil von rund 1.150 Genen mittels Microarray ermittelt. Zur Kontrolle der Microarraymessungen wurden elf Gene mit Real-Time-PCR (RT-PCR) nachgemessen.

BISHERIGE BEFUNDE

Die getesteten Mutagene unterscheiden sich darin, zu welchem Zeitpunkt und in welchem Ausmaß sie die Phosphorylierung des Proteins p53 induzieren (siehe Tabelle). Bleomycin zeigt dabei den größten Effekt. Der p21-spezifische ELISA zeigt, dass Bleomycin nach 4 und 24 h auch hier die stärkste Induktion aufweist. Bei Etoposid wird ebenfalls ein Effekt auf p21 nach 4 und 24 h beobachtet. Bei N-Methyl-N-Nitrosoharnstoff lässt sich eine Aktivität von p21 nur nach 4 h erkennen. Griseofulvin und Benzo(a)pyren induzieren messbare Zunahmen des p21-Levels erst nach 24 h.

Tabelle: Phosphorylierung der Aminosäure Serin an verschiedenen Positionen im Protein p53 sowie die Zunahme der Konzentration des Proteins p21 nach Inkubation von HepG2-Zellen mit verschiedenen mutagenen Substanzen

Substanzen/Zeit	Serin 15			Serin 46			Serin 392			p 21		
	1 h	4 h	24 h	1 h	4 h	24 h	1 h	4 h	24 h	1 h	4 h	24 h
Bleomycin	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	
Etoposid	x	x	x			x			x			x
Benzo(a)pyren			x									x
N-Methyl-N-Nitrosoharnstoff			x			x	x	x		x		
Griseofulvin						x		x				x

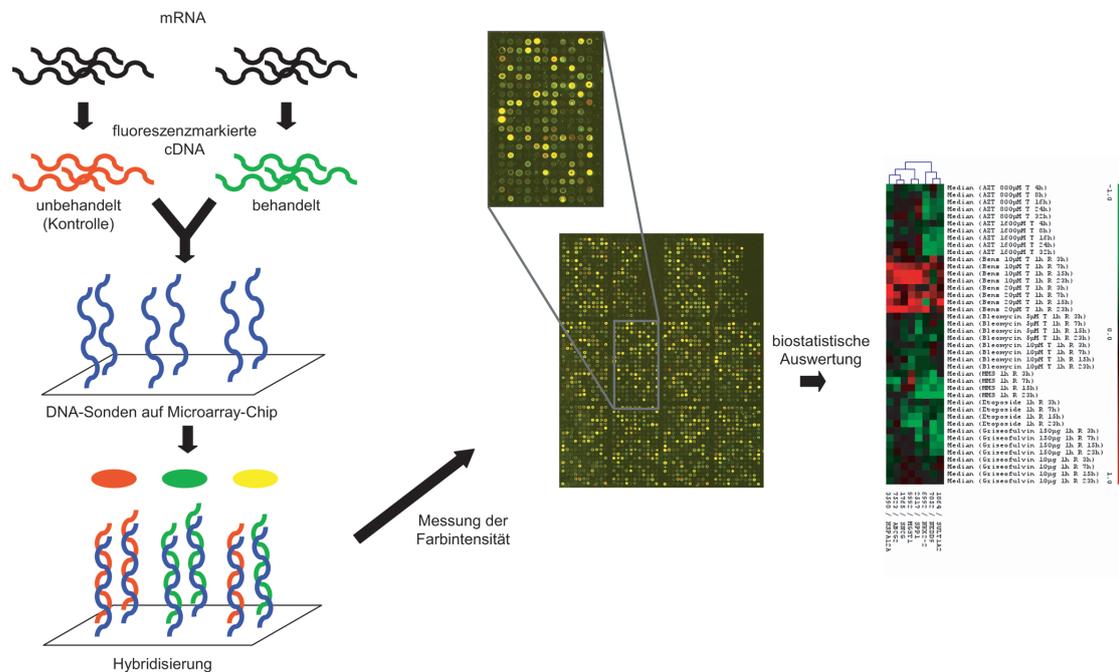
Die Expressionsprofil-Untersuchungen auf RNA-Ebene zeigen bei keinem der genotoxischen Behandlungen eine Änderung der Expression von p53 in HepG2-Zelllinien. Die p21-Expression hingegen ist bei Bleomycin, Etoposid, N-Methyl-N-Nitrosoharnstoff und Benzo(a)pyren erhöht. Griseofulvin zeigt keinen Effekt. Die bisherigen Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Expression von p21 unabhängig von Expressionsänderungen des p53 zu sein scheint. Dagegen induziert offenbar die Phosphorylierung von p53 jedoch die Expression von p21.

Die beobachtete starke Aktivität von Bleomycin wird möglicherweise durch die komplexe genotoxische Wirksamkeit der Substanz vermittelt: Bleomycin ist ein Interkalator. Interkalatoren zeichnen sich durch aromatische Ringsysteme aus, mit denen sie sich zwischen die Basen der DNA einschieben können. Darüber hinaus bildet Bleomycin ein Chelat und produziert ein Pseudoenzym, welches die Produktion von freien Radikalen generiert. Diese verursachen den direkten Doppelstrangbruch der DNA.

Etoposid agiert indirekt, indem es die Topoisomerase II hemmt. Die Substanz erzeugt genauso wie Bleomycin Doppelstrangbrüche und somit ausgeprägten mutagenen Stress. Die Strangbrüche werden im Regulationsprozess der Zelle erkannt. Einer dieser Regulationsprozesse ist auch die Phosphorylierungsaktivität am Protein p53, welches so aktiviert wird und nun einerseits DNA-Reparaturmechanismen in Gang setzen kann, andererseits wird der Zellzyklus gestoppt.

Abbildung:
Microarray-Technik
(Schema)

DNA-Sonden werden auf dem Microarray (Objektträger) aufgebracht. Die zu untersuchende mRNA wird in cDNA umgeschrieben, wobei Nucleotide mit Fluoreszenzfarbstoffen eingebaut werden. Parallel dazu wird die Kontroll-mRNA mit einem weiteren Fluoreszenzfarbstoff gekennzeichnet. Die beiden Proben werden zusammengegeben. Bei der anschließenden Hybridisierung binden die markierten cDNA-Stücke entsprechend ihren Mengenverhältnissen an die komplementären DNA-Sonden. Anschließend wird das Fluoreszenzsignal quantitativ ausgewertet.



Benzo(a)pyren selbst ist nicht toxisch, es benötigt erst eine metabolische Aktivierung durch Cytochrom P450-1A1. Dadurch wird das Mutagen Benzo(a)pyren-Diolepoxid generiert. Dieses Molekül bindet kovalent an die N²-Position der DNA-Base Guanin. Die Bildung des Benzo(a)pyren-Diolepoxid benötigt einige Zeit und ist wahrscheinlich der Grund dafür, dass eine Phosphorylierung von Benzo(a)pyren erst nach 24 h nachzuweisen ist (siehe Tabelle Seite 16).⁶

N-Methyl-N-Nitrosoharnstoff interagiert direkt mit der DNA durch einen nukleophilen Angriff und der Methylierung hauptsächlich am O⁶ vom Guanin.⁷ Die von N-Methyl-N-Nitrosoharnstoff gesetzten DNA-Schäden führen erst nach 24 h zu einer Aktivierung der p53-Phosphorylierung. Trotzdem steigt die p21-Konzentration in der Zelle bereits nach 4 h an. Dies deutet bei N-Methyl-N-Nitrosoharnstoff-Behandlung auf einen p53-unabhängigen Anstieg der p21-Konzentration in der Zelle hin.

Griseofulvin bindet an einer bestimmten Region der Tubulin- α - und - β -Untereinheiten und verhindert deren Abbau. Dieser Prozess führt erst in der Zellteilung zu Veränderungen am Erbmateriale (aneugene Effekte) und zeigt erst nach 24 h nachweisbare Effekte auf p53 und p21. Dies passt zu den erst nach 24 h nachweisbaren Effekten auf p53 und p21 in HepG2-Zellen (siehe Tabelle Seite 16).

AUSBLICK

Alle getesteten Referenzsubstanzen unterscheiden sich in ihrem Profil der p53-Phosphorylierung und p21-Induktion. Inwieweit diese Profile wirkmechanismusspezifisch sind und Biomarkerqualitäten haben, muss im weiteren Verlauf des Projekts geprüft werden. Wenn sich dies bestätigt, könnte es möglich werden, ein Testsystem zu entwickeln, in dem allein durch Zeitverlauf und Ausmaß von Genexpression und Protein-Phosphorylierung bestimmte mutagene Wirkmechanismen erkannt werden können.

// Einführung in die Grundlagen der Pharmakovigilanz (Teil II): Spontanmeldesystem zur Erfassung von Verdachts- fällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) //

T. STAMMSCHULTE

H. PACHL

U. GUNDERT-REMY

(AkdÄ, BERLIN)

W. LÜTKEHERMÖLLE

N. PAESCHKE

(BfArM)

C. VOLZ-ZANG

B. KELLER-
STANISLAWSKI

(PEI)

Nachdem im ersten Teil der Einführung in die Grundlagen der Pharmakovigilanz (Bulletin 1/2010) die Begriffsbestimmung und Klassifizierung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) im Vordergrund standen, werden im folgenden zweiten Teil dieser Reihe das System des Spontanmeldesystems zur Erfassung von UAW mit den Meldewegen sowie Meldeverpflichtungen behandelt. Die Bedeutung der Erfassung von UAW nach Marktzulassung wird durch die Marktrücknahmen von Arzneimitteln wie beispielsweise Cerivastatin (Lipobay®), Rimonabant (Acomplia®) und Sibutramin (Reductil®) deutlich. Als zentrale Akteure bei der Spontanerfassung und Auswertung von UAW-Meldungen stellen die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), das BfArM und das PEI gemeinsam wichtige Aspekte im Zusammenhang mit der Meldung von UAW-Verdachtsfällen vor.

BEDEUTUNG DES SPONTANMELDESYSTEMS ZUR ERFASSUNG VON UNERWÜNSCHTEN ARZNEIMITTELWIRKUNGEN (UAW)

Unter Spontanmeldungen versteht man Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die außerhalb systematisierter Untersuchungen „spontan“ dokumentiert und berichtet werden. Die Erfassung und Auswertung von Spontanmeldungen stellen einen wesentlichen Bestandteil bei der Überwachung von Arzneimitteln dar. In Deutschland kommen Spontanmeldungen über UAW-Verdachtsfälle vor allem von Angehörigen der Heilberufe (Ärzte, Zahn- und Tierärzte, Apotheker), aber auch von anderen im Gesundheitswesen tätigen Personen und von Patienten. Die Bedeutung der Spontanmeldungen liegt insbesondere darin, dass sie bei der breiten Anwendung von Arzneimitteln im Alltag gewonnen werden. Anders als unter den kontrollierten Bedingungen einer klinischen Prüfung bestehen dabei keine strengen, vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Anwendung. Dadurch können Erkenntnisse über mögliche Nebenwirkungen von Arzneimitteln in Zusammenhängen gewonnen werden, die im Rahmen von klinischen Prüfungen nicht untersucht worden sind. Dazu zählt zum Beispiel die Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern, Schwangeren und älteren Menschen.

Darüber hinaus können durch die Spontanmeldungen Informationen zur Arzneimittelanwendung außerhalb der zugelassenen Indikationen gewonnen werden (Off-Label-Use). Dabei können Risiken auftreten, die nicht Gegenstand vorheriger systematischer Untersuchungen waren und daher zum Zeitpunkt der Zulassung nicht bekannt sein konnten. Des Weiteren ist die Spontanmeldesystem ein wertvolles Instrument für das Erkennen von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder Nahrungsmitteln und zur Erfassung von Daten bei Anwendung von Arzneimitteln über einen langen Zeitraum.

Die Spontanerfassung gilt daher als geeignetes und auch vergleichsweise preiswertes System, um erste Hinweise (Signale) und Informationen zu möglichen UAW in der breiten Anwendung eines Arzneimittels nach der Zulassung zu erhalten. Von besonderer Bedeutung sind insbesondere schwerwiegende und/oder bisher unbekannte UAW.

Den Möglichkeiten dieser Methodik stehen aber auch Limitierungen gegenüber. So werden nicht alle Verdachtsfälle auf UAW gemeldet (sogenanntes Underreporting): Schätzungen zufolge liegen die Melderraten bei nur etwa sechs Prozent aller unerwünschten Arzneimittelwirkungen und bei fünf bis zehn Prozent für schwere UAW.^{1,2} Ferner ist die Dokumentation der berichteten Einzelfälle häufig unvollständig. Oft fehlen beispielsweise Informationen zu Vor- und Begleiterkrankungen oder zur Begleitmedikation, die aber für die Kausalitätsbeurteilung von erheblicher Bedeutung sind.

Darüber hinaus sind Aussagen zur Häufigkeit von UAW auf der Basis der Spontanmeldungen nur eingeschränkt möglich, da weder die tatsächliche Zahl der aufgetretenen UAW noch die genaue Zahl der mit diesem Arzneimittel behandelten Patienten bekannt ist. Dadurch ist die Vergleichbarkeit von UAW-Häufigkeiten zwischen verschiedenen Substanzen ebenso schwierig wie die Möglichkeit, Inzidenzschätzungen vorzunehmen. Die aus den Spontanmeldungen gewonnenen Erkenntnisse werden daher meist durch Sicherheitsstudien nach der Zulassung (sogenannte Post-authorisation safety studies) zur quantitativen Abschätzung des anwendungsbezogenen Risikos ergänzt. Bei diesen Studien kann es sich in Abhängigkeit von der Fragestellung sowohl um kontrollierte klinische Prüfungen als auch um epidemiologische Studien wie Fall-Kontroll- und Kohortenstudien handeln.

WAS SOLL GEMELDET WERDEN?

Im Rahmen des Spontanmeldesystems sollen Fälle gemeldet werden, bei denen der Verdacht auf einen Zusammenhang zwischen einer unerwünschten Reaktion und der Gabe eines Arzneimittels besteht. Dabei sollen auch UAW-Verdachtsfälle im Zusammenhang mit der Einnahme von pflanzlichen Arzneimitteln beziehungsweise Arzneimitteln aus dem Bereich der alternativen Heilmethoden sowie nicht rezeptpflichtigen Arzneimitteln gemeldet werden. Für Teilbereiche des Arzneimittelmarktes wie Impfstoffe, Blutprodukte, gentechnisch hergestellte Plasmaproteine und Gewebesubstanzen sind besondere Meldeverpflichtungen in Bezug auf unerwünschte Reaktionen gesetzlich verankert (siehe unten).

Die Schwelle, ab der eine Meldung erfolgen sollte, ist bewusst niedrig gehalten. Das bedeutet, dass kein Beweis für einen direkten Zusammenhang notwendig ist, sondern bereits die Vermutung (Definition für „Verdachtsfall“ siehe Bulletin 1/2010) eines Zusammenhanges zwischen der beobachteten Reaktion und der Behandlung mit einem Arzneimittel als Grund für eine Verdachtsmeldung ausreicht. Ein zeitlicher Zusammenhang und das Fehlen einer anderen offensichtlichen Ursache für die beobachtete Reaktion können wichtige Hinweise für einen kausalen Zusammenhang sein. Ein Fall muss keineswegs zunächst umfassend aufgeklärt und der Zusammenhang mit der Gabe eines Arzneimittels eindeutig nachgewiesen sein, bevor eine Meldung erfolgen kann.³

Von besonderen Interesse sind hierbei:

- **Alle schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW):** Eine UAW, die aus klinischer Sicht schwerwiegend ist, sollte gemeldet werden. In der Pharmakovigilanz wird eine UAW als schwerwiegend eingestuft, wenn sie tödlich oder lebensbedrohlich verläuft, eine stationäre Behandlung erforderlich macht oder verlängert, zu Dauerschäden, Behinderung oder Invalidität führt oder in kongenitalen Anomalien oder Geburtsschäden resultiert (siehe auch Bulletin 1/2010).
- **UAW von neu eingeführten Wirkstoffen (bis fünf Jahre nach der Zulassung):** Aufgrund der eingeschränkten Informationen zur Sicherheit eines Arzneimittels bei seiner Zulassung (siehe auch Bulletin 1/2010) sind UAW von neuen Wirkstoffen in den ersten Jahren nach Markteinführung von besonderem Interesse. Informationen zum Datum der Zulassung eines Arzneimittels finden sich zum Beispiel in der Fachinformation unter Punkt 9.

- **Bisher unbekannte UAW, also solche, die nicht in der Fachinformation aufgeführt sind:** Spontanmeldungen sind insbesondere zur Erkennung von seltenen, bislang unbekanntem UAW hilfreich.
- **Alle UAW bei Kindern:** Die unerwünschten Wirkungen von Arzneimitteln bei Kindern können in Abhängigkeit vom Alter teilweise erheblich von denen bei Erwachsenen abweichen. Zudem sind viele Arzneimittel bei Kindern weniger umfassend als bei Erwachsenen untersucht (siehe auch Leitfaden zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei Kindern).⁴
- **UAW bei Anwendung außerhalb der Zulassung (Off-Label-Use):** Der Off-Label-Use geht zwangsläufig mit einem höheren unbekanntem Risiko einher, da die Risiken einer solchen Anwendung meist nicht Gegenstand der Untersuchungen vor der Zulassung waren.
- **UAW, die nach längerer Anwendung oder mit zeitlicher Verzögerung nach Absetzen eines Medikaments auftreten (Spätfolgen):** Kenntnisse zu Spätfolgen sind aus klinischen Studien aufgrund ihrer beschränkten Dauer in der Regel nicht zu erwarten. Spontanmeldungen können hier wichtige Hinweise geben, die zum Beispiel mit Hilfe pharmakoepidemiologischer Studien näher untersucht werden können.
- **Beobachtete Häufung einer bestimmten UAW (z. B. von allergischen Sofortreaktionen):** Häufungen von UAW können zum Beispiel bei Mängeln der pharmazeutischen Qualität auftreten.

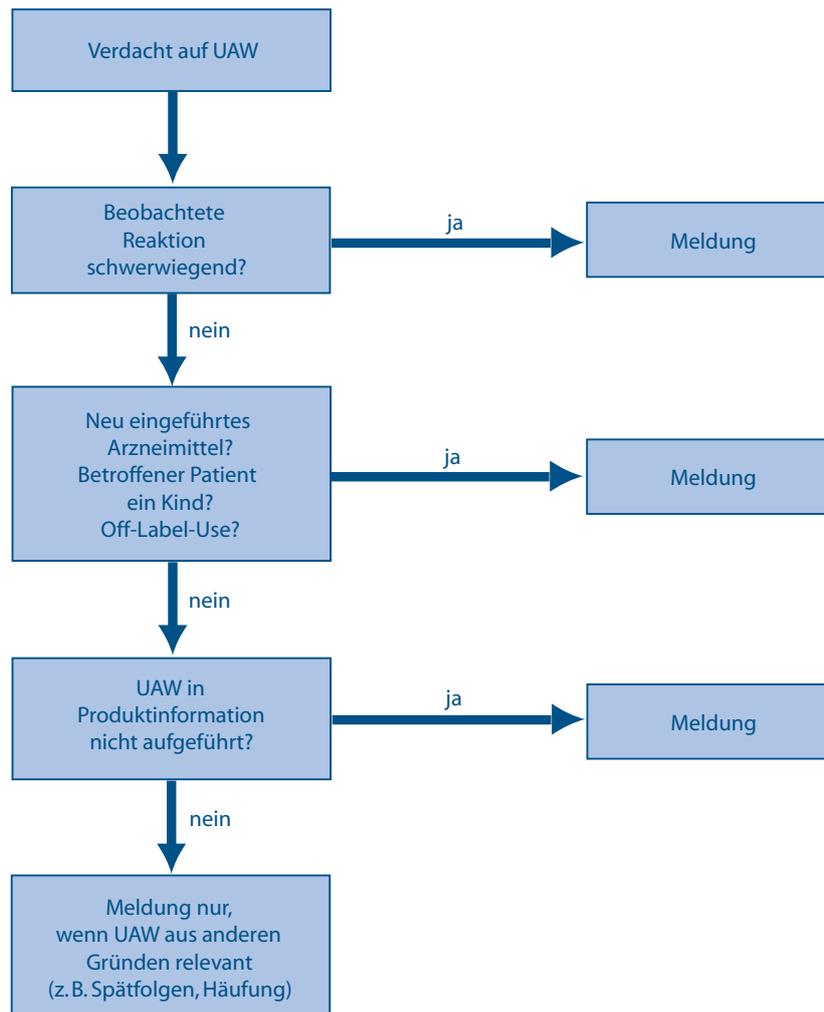


Abbildung 1:
Von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) empfohlene Vorgehensweise bei Verdachtsmeldung einer unerwünschten Arzneimittelwirkung
(Quelle: AkdÄ)

Medikationsfehler: Als Medikationsfehler werden im Allgemeinen vermeidbare Fehler bei der Anwendung von Arzneimitteln bezeichnet. Sie können auf dem gesamten Weg von der Verordnung bis zur Anwendung entstehen, z. B. durch fehlerhafte Dosierungen (auch relative Überdosierung bei fehlender Anpassung an die Nierenfunktion), Missbrauch, Kommunikationsfehler oder unzutreffende Bezeichnung des Arzneimittels bei der Verordnung. Die bereits verabschiedete, aber noch nicht in Kraft getretene europäische Verordnung und Richtlinie zur Pharmakovigilanz (Pharmaceutical Package) tragen der Bedeutung von UAW durch Medikationsfehler stärker Rechnung und sollen bis Mitte 2012 in allen europäischen Mitgliedsstaaten in nationales Recht umgesetzt werden. Die bisher schon aufgrund von Leitlinien und Empfehlungen durchgeführte Meldung von UAW aufgrund von Medikationsfehlern wird im Rahmen dieser Anpassung an europäisches Recht zukünftig eine gesetzliche Grundlage erhalten.

MELDEWEGE UND BETEILIGTE INSTITUTIONEN

Laut der Musterberufsordnung für Ärzte sollen unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) mitgeteilt werden. Ähnliche berufsrechtliche Verpflichtungen bestehen auch für andere Angehörige von Heilberufen wie Zahnärzte oder Apotheker gegenüber ihren jeweiligen Arzneimittelkommissionen. Daneben besteht die Möglichkeit, an die zuständigen Bundesoberbehörden (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM, beziehungsweise Paul-Ehrlich-Institut, PEI) oder die pharmazeutischen Unternehmer zu melden. Da die Verdachtsmeldungen zwischen den beteiligten Institutionen ausgetauscht werden, sind parallele Meldungen an mehrere Institutionen nicht erforderlich (siehe Abbildung 2, Seite 22).

Um beim Austausch der Verdachtsberichte Doppelmeldungen zu erkennen, enthalten die weitergeleiteten Daten in anonymisierter Form Angaben zu den betroffenen Patienten. Bei der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gehen Verdachtsberichte in der Regel mit voller Namensnennung des meldenden Arztes ein. Dies ermöglicht eine direkte Kontaktaufnahme, um offene Fragen zu klären oder den konkreten Fall zu diskutieren. Bei Weitergabe der Meldungen an das BfArM oder PEI werden mit Ausnahme der Berufsgruppe (zum Beispiel Arzt oder Apotheker) keine Angaben zu den meldenden Personen gemacht. Dies gilt ebenso für Meldungen, die zunächst bei den Bundesoberbehörden oder den pharmazeutischen Unternehmern eingehen. Auch hier wird bei der Weiterleitung nur die Berufsgruppe genannt. Die Rückfrage nach Zusatzinformationen bei den meldenden Personen ist daher nur über die Institution möglich, die den Fall initial erhalten hat.

Erhält beispielsweise die AkdÄ einen Verdachtsbericht zu einer UAW eines oralen Antidiabetikums, so wird dieser Bericht nach Bewertung auf elektronischem Weg dem BfArM zur Kenntnis gegeben und geht in die UAW-Datenbank des deutschen Spontanmeldesystems ein. Über das BfArM wird der pharmazeutische Unternehmer des Präparats informiert. Benötigt dieser für seine interne Bewertung des Falls zusätzliche Informationen, wie zum Beispiel einen Krankenhausentlassungsbericht, kann er über die AkdÄ beim meldenden Arzt diesen Bericht erbitten. Umgekehrt wird ein Verdachtsbericht, der initial dem pharmazeutischen Unternehmer zugeht, über das BfArM in die UAW-Datenbank des Spontanmeldesystems eingegeben und ist so auch für die AkdÄ recherchierbar.

Über die Bundesoberbehörden werden die Verdachtsberichte auch an die europäische Datenbank (EudraVigilance) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) sowie an die globale Datenbank der Weltgesundheitsorganisation (WHO) beim Uppsala Monitoring Centre (UMC) weitergeleitet. Diese internationalen Datenbanken mit jeweils mehreren Millionen gespeicherten Berichten über UAW-Verdachtsfälle bieten unter Berücksichtigung der beschriebenen Limitierungen des Spontanmeldesystems die Möglichkeit, insbesondere mit Hilfe von statistischen Verfahren, Häufungen bestimmter Reaktionen mit einzelnen Wirkstoffen frühzeitig zu erkennen (Signaldetektion).

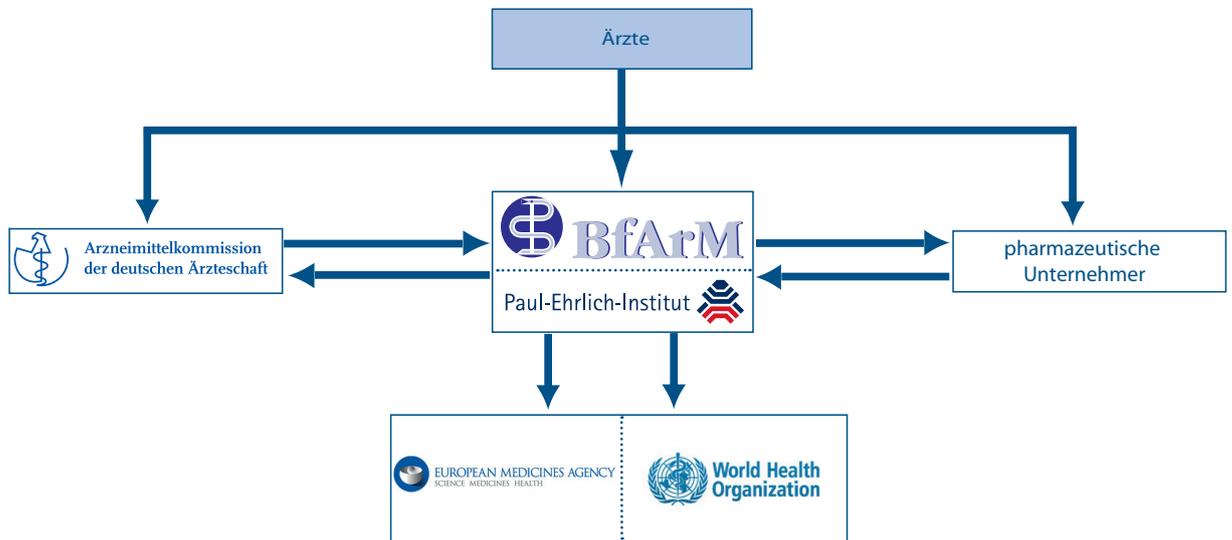


Abbildung 2:
Schematische Darstellung der Weiterleitung von Spontanmeldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen zwischen den beteiligten Institutionen

ROLLE DER BUNDESOPERBEHÖRDEN UND MELDEVERPFLICHTUNGEN

Die Bundesoberbehörden haben nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) die Aufgabe, die tatsächlichen und potenziellen Risiken, die bei der Anwendung von Arzneimitteln auftreten, insbesondere unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und Nahrungsmitteln, zentral zu erfassen und notwendige Maßnahmen zu initiieren und zu koordinieren. Dabei kommen neben dem Spontanmeldesystem auch andere Instrumente zum Einsatz, wie zum Beispiel das intensivierte UAW-Monitoring, die symptomorientierte, apothekenbasierte oder administrative UAW-Erfassung sowie die UAW-Erfassung durch Pharmakovigilanzzentren (AMG⁵ § 62).

Nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) sind pharmazeutische Unternehmer unter Berücksichtigung von Vorgaben aus dem EU-Recht zur umfangreichen Dokumentation und Meldung von Verdachtsfällen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen verpflichtet (§ 63 b AMG). Einrichtungen, die Blut- und Gewebezubereitungen herstellen, haben besondere Dokumentations- und Meldeverpflichtungen nach § 63 c AMG. Gesetzliche Meldeverpflichtungen für Ärzte (und Heilpraktiker) bestehen für die Meldung von Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG⁶, siehe Kasten Seite 23). Außerdem haben Ärzte gesetzliche Unterrichts- und Meldeverpflichtungen für UAW, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen zur Behandlung von Hämostasestörungen auftreten (nach Transfusionsgesetz, TFG⁷).

Für schwerwiegende Zwischenfälle, die im Zusammenhang mit der Entnahme über die Verarbeitung und Lagerung bis zur Abgabe von Gewebe auftreten, hat die Einrichtung der medizinischen Versorgung nach § 13 b Transplantationsgesetz (TPG⁸) eine gesetzliche Meldeverpflichtung an den pharmazeutischen Unternehmer (Gewebeeinrichtung). Dies gilt ebenso für schwerwiegende unerwünschte Reaktionen, die bei der Übertragung von Gewebe auftreten.

Besondere Sorgfalts-, Dokumentations- und Meldepflichten gelten ferner für die Verschreibung, die Abgabe und den Nachweis des Verbleibs von Betäubungsmitteln (Betäubungsmittelgesetz, BtMG, und Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung, BtMVV) sowie für arzneilich wirksame Stoffe und Medizinprodukte.⁹⁻¹¹

SPEZIELLE MELDEVERPFLICHTUNGEN FÜR IMPFSTOFFE:

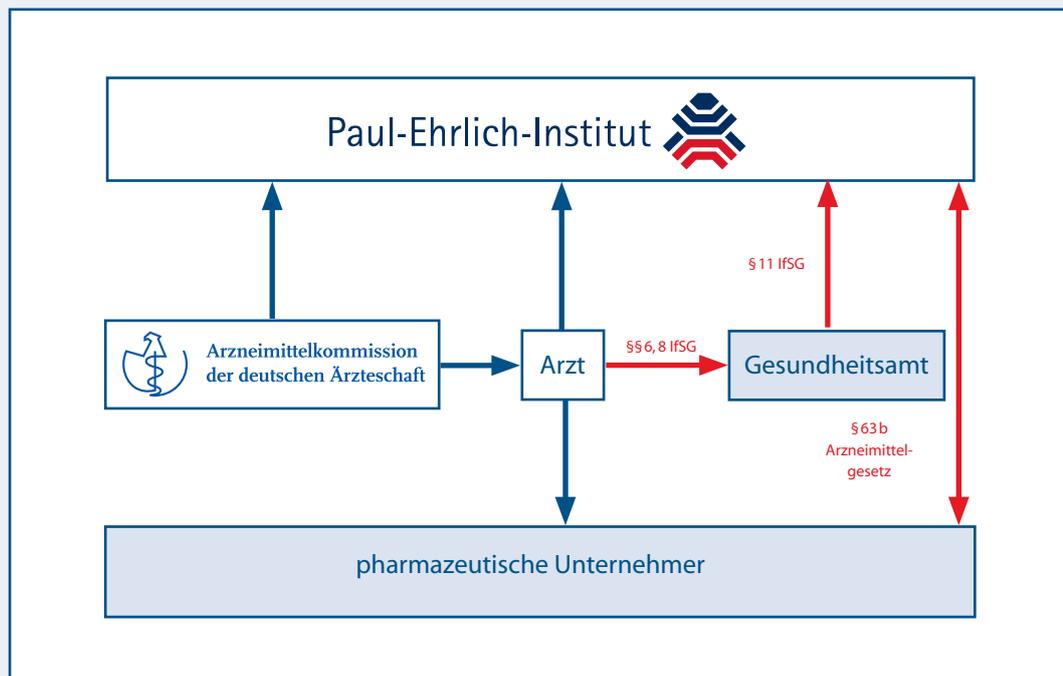


Abbildung 3: Meldeverpflichtungen von Verdachtsfällen von Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz und dem Arzneimittelgesetz (rote Pfeile) sowie weitere Meldewege (blaue Pfeile)

Für Impfstoffe besteht in Deutschland neben der Meldeverpflichtung des Zulassungsinhabers und / oder pharmazeutischen Unternehmers nach dem Arzneimittelgesetz (§ 63 b AMG) und der standesrechtlichen Verpflichtung zur Meldung von Nebenwirkungen eine gesetzliche Verpflichtung, Verdachtsfälle von Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) zu melden. Der Arzt bzw. der Heilpraktiker ist nach § 6 und § 8 Infektionsschutzgesetz (IfSG) verpflichtet, den Verdacht auf eine Impfkomplication (einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden Reaktion im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung) namentlich an das Gesundheitsamt zu berichten. Das Gesundheitsamt ist nach § 11 IfSG verpflichtet, die Meldung pseudonymisiert der zuständigen Landesbehörde und dem Paul-Ehrlich-Institut zu melden. Im Paul-Ehrlich-Institut werden anschließend alle Meldungen erfasst, bewertet und gegebenenfalls Maßnahmen zur Risikoabwehr und Risikoprävention getroffen. Auf europäischer Ebene besteht für das Paul-Ehrlich-Institut auch eine Meldeverpflichtung gegenüber der europäischen Zulassungsbehörde (EMA). Das übliche Ausmaß nicht überschreitende, vorübergehende Lokal- und Allgemeinreaktionen, die als Ausdruck der immunologischen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff anzusehen sind, sind nicht meldepflichtig. Ausgenommen von der Meldepflicht sind auch Krankheitserscheinungen, denen offensichtlich eine andere Ursache zugrunde liegt. Alle anderen Reaktionen unterliegen der Meldepflicht im Sinne des IfSG.

REFERENZEN

1. Hasford J et al.: Physicians' knowledge and attitudes regarding the spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *J Clin Epidemiol.* 2002;55(9):945-950

2. Hazell L et al.: Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2006;29:385-386

3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Pharmakovigilanz. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP).* 2005; 32: Sonderheft 1

4. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.: Leitfaden zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei Kindern. *Dtsch Arztebl.* 2007;104:A1533-1534

5. § 62 AMG Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Art. 1 des Gesetzes vom 17. Juli 2009 (BGBl. I S. 1990) geändert worden ist.

6. Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen vom 20.07.2000

7. Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens in der Fassung vom 17.07.2009

8. Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz) in der Fassung vom 04.09.2007

9. Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln (Betäubungsmittelgesetz – BtMG) in der Fassung vom 18.12.2009

10. Verordnung über das Verschreiben, die Abgabe und den Nachweis des Verbleibs von Betäubungsmitteln (Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung – BtMVV), in der Fassung vom 15.07.2009

11. Verordnung über die Erfassung, Bewertung und Abwehr von Risiken bei Medizinprodukten (Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung – MPSV) in der Fassung vom 29.07.2009

12. § 6 Berufsordnung für die nordrheinischen Ärztinnen und Ärzte vom 14. November 1998 in der Fassung vom 17. März 2007. Ministerialblatt für das Land Nordrhein-Westfalen am 13. Juli 2007, S. 406

Außerhalb dieser genannten speziellen gesetzlichen Regelungen sind Ärzte und Apotheker nur durch ihre jeweiligen Berufsordnungen (vgl. § 6 Musterberufsordnung für Ärzte sowie Berufsordnungen der jeweiligen Apothekerkammern) angehalten, Neben- und Wechselwirkungen von Arzneimitteln an ihre jeweilige Arzneimittelkommission zu melden.¹²

Die Bundesoberbehörden ordnen bei Kenntnis von nicht vertretbaren Risiken Maßnahmen an, wobei im Regelfall ein unter Umständen länger dauernder Abstimmungsprozess in den dafür zuständigen EU-Gremien vorgeschaltet ist. Dazu zählen beispielsweise

- Anwendungsbeschränkungen – ggf. bis zum Widerruf einer bereits erteilten Arzneimittelzulassung
- Aufnahme weiterer UAW in die Fachinformation – Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“
- Aufnahme genereller (Abschnitt 4.4 „Warnhinweis“) oder spezieller Warnhinweise (Abschnitt 4.6 „Schwangerschaft und Stillzeit“) in die Fachinformation / Produktinformation
- Aufnahme von Kontraindikationen (Abschnitt 4.3 „Kontraindikation“)
- Anordnung weiterer Studien zur weiteren Risikoabklärung
- Empfehlung der Unterstellung unter die Verschreibungspflicht

Nach § 11 a AMG ist der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet, „die Änderungen der Fachinformation, die für die Therapie relevant sind, den Fachkreisen in geeigneter Form zugänglich zu machen. Die zuständige Bundesoberbehörde kann, soweit erforderlich, durch Auflage bestimmen, in welcher Form die Änderungen allen oder bestimmten Fachkreisen zugänglich zu machen sind.“ In wichtigen Fällen erfolgt die Informationsweitergabe durch Versendung eines sogenannten Rote-Hand-Briefes an die jeweiligen Ärzte und Fachkreise. Weitere Informationsquellen sind die Fachpresse, die Internetseiten der Bundesoberbehörden BfArM und PEI, die Arzneimittelkommission der Ärzte und Apotheker sowie das Bulletin zur Arzneimittelsicherheit.

MELDEAUFKOMMEN IN BFARM UND PEI

Da ein Verdacht auf eine unerwünschte Arzneimittelwirkung bei einzelnen Patienten von verschiedenen Quellen gemeldet werden kann, ist die Anzahl der Meldungen in der Regel höher als die Anzahl von Verdachtsfällen auf UAW.

Im BfArM gingen im Jahr 2009 insgesamt 16.209 Spontanmeldungen, das heißt tatsächlich unterscheidbare Fallberichte, aus Deutschland ein. Zu diesen Fällen gingen 15.543 Ergänzungen ein, die entweder von derselben oder anderen Meldequellen übermittelt worden sind. Die prozentuale Verteilung aller Verdachtsfälle nach Arzneimittelgruppen (Hauptgruppen nach dem anatomisch-therapeutisch-chemischen [ATC]-Klassifikationssystem) zeigt Abbildung 4. Es fällt auf, dass UAW-Verdachtsfälle zu Arzneimitteln der Hauptgruppe N, die unter anderen Psychopharmaka und Schmerzmittel umfasst, einen herausragenden Anteil ausmachen.

Abbildung 5 zeigt die Verteilung aller Einzelmeldungen an das BfArM nach Meldequellen. Hier wird sichtbar, dass der Großteil der Eingänge (76 Prozent) von pharmazeutischen Unternehmern (PU) stammt. Etwa sechs Prozent aller Meldungen gingen direkt von Ärzten an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, weitere sechs Prozent der Meldungen durch die Ärzte direkt an das BfArM. Bei diesen Zahlen ist zu berücksichtigen, dass identische UAW-Verdachtsfälle auch aus unterschiedlichen Quellen unabhängig voneinander ans BfArM geschickt werden.

Abbildung 4:
Prozentuale Verteilung aller im BfArM 2009 eingegangenen Meldungen zu UAW-Verdachtsfällen aus Deutschland nach Arzneimittelgruppen

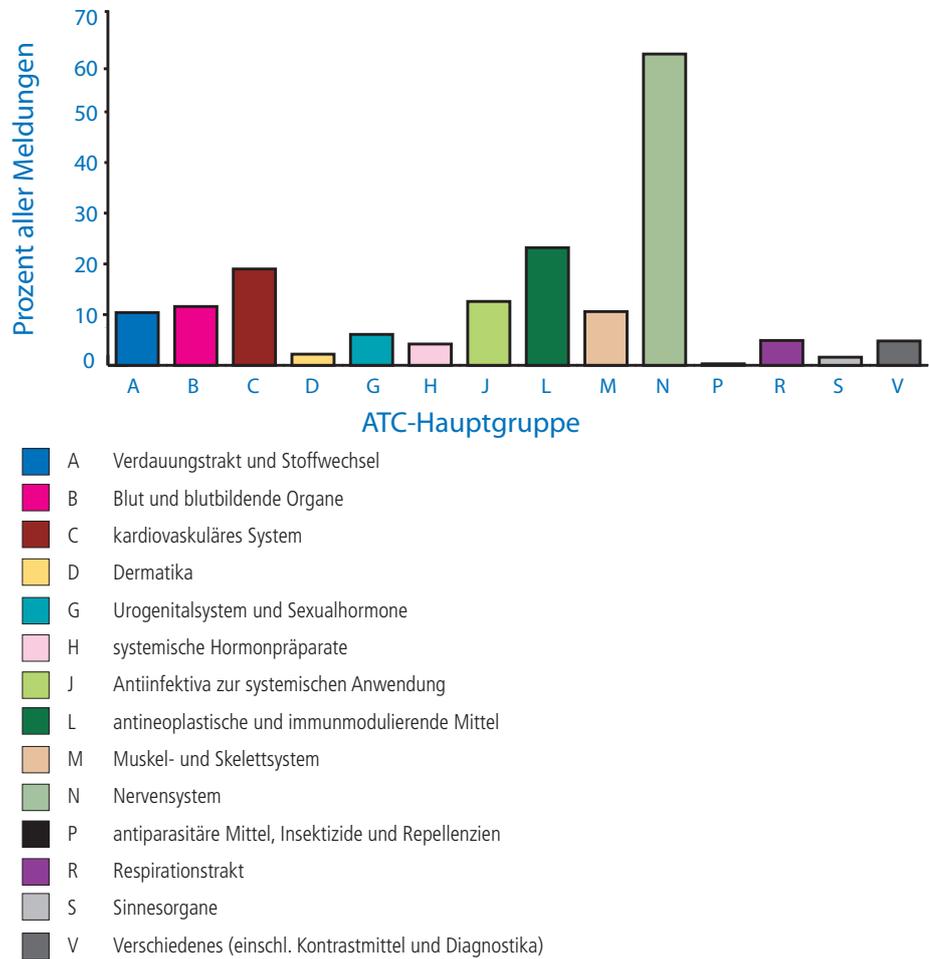
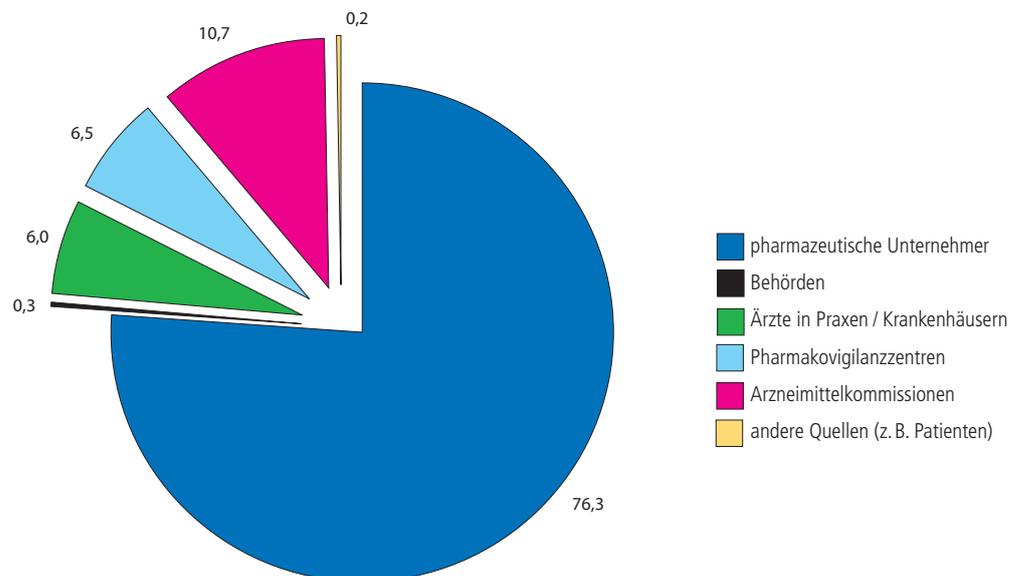


Abbildung 5:
Prozentuale Verteilung aller Einzelmeldungen zu UAW-Verdachtsfällen aus Deutschland an das BfArM im Jahr 2009 nach Meldequellen



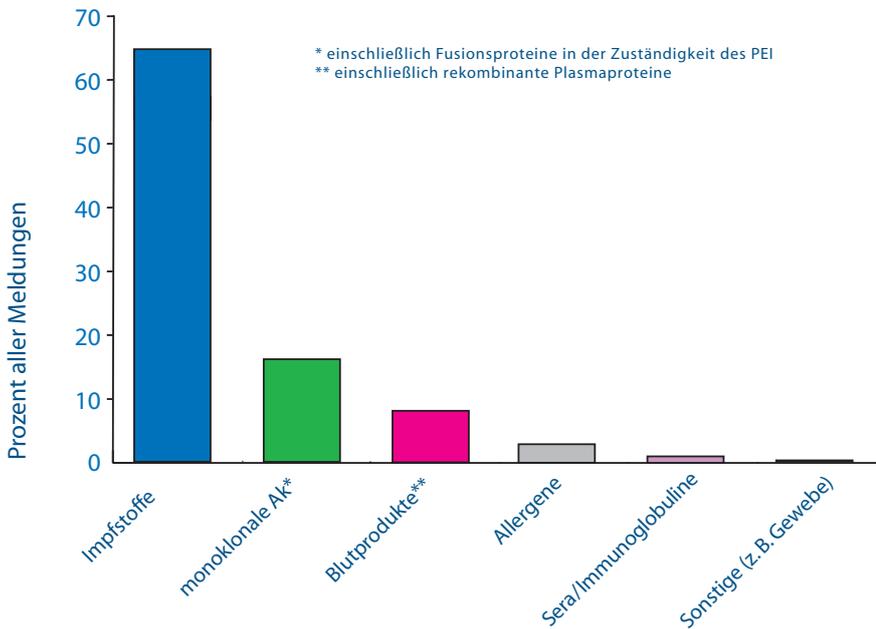


Abbildung 6:
 Prozentuale Verteilung aller im PEI 2009 eingegangenen Meldungen zu UAW-Verdachtsfällen und Impfkomplicationen aus Deutschland nach Arzneimittelgruppen

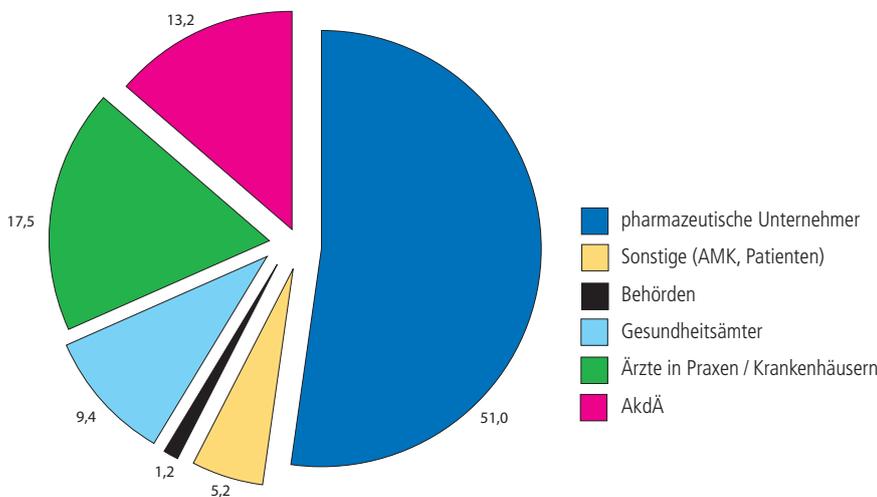


Abbildung 7:
 Prozentuale Verteilung aller Einzelmeldungen zu UAW-Verdachtsfällen und Impfkomplicationen aus Deutschland an das PEI im Jahr 2009 nach Meldequellen

Im Paul-Ehrlich-Institut wurden im Jahr 2009 insgesamt 8.635 Spontanmeldungen sowie 10.296 sogenannte Follow-up-Meldungen registriert. Diese betrafen 6.685 Verdachtsfälle auf UAW. Mit 65 Prozent der gemeldeten Verdachtsfälle nehmen die Impfstoffe den größten Anteil ein. Danach folgen monoklonale Antikörper mit 18,4 Prozent, Blutprodukte mit 9,3 Prozent, Allergene mit 3,3 Prozent, Sera und Immunglobuline mit 1,2 Prozent und Sonstige wie beispielsweise Gewebe mit 0,2 Prozent (siehe Abbildung 6). Abbildung 7 zeigt die Verteilung aller Einzelmeldungen an das PEI nach Meldequellen. Auch im Paul-Ehrlich-Institut stammt mehr als die Hälfte der Meldungen von pharmazeutischen Unternehmern (PU). Knapp ein Drittel der Meldungen erfolgt von den Ärzten direkt an das PEI oder die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Knapp zehn Prozent der Meldungen kommen von den Gesundheitsämtern, an die die Ärzte Impfkomplicationen gemäß IfSG melden.

Wenn man berücksichtigt, dass 65 Prozent aller Meldungen, die an das PEI gehen, Impfstoffe betreffen, lässt sich daraus ableiten, dass der Großteil der Meldungen zu Impfnebenwirkungen nicht auf dem im IfSG vorgesehenen Weg an das PEI gelangt. Das Paul-Ehrlich-Institut bittet darum, den gesetzlich vorgegebenen Meldeweg über die Gesundheitsämter einzuhalten.

FAZIT

Auch wenn sich aus Spontanberichten Kausalität und Häufigkeit einer bestimmten Nebenwirkung nicht ableiten und Risiken verschiedener Arzneimittel nur schwer vergleichen lassen, ist das Spontanmeldesystem für Verdachtsfälle von Nebenwirkungen eines der wichtigsten Früherkennungssysteme im Bereich der Arzneimittelsicherheit. Die so gewonnenen Risikosignale werden in der Regel mit zusätzlichen Methoden weiter geprüft und verifiziert.

Voraussetzung für die Leistungsfähigkeit der Erfassung und Auswertung von Spontanmeldungen im dargestellten Sinne ist ein hohes Meldeaufkommen zu Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW), das nur durch die aktive, kontinuierliche Mitwirkung insbesondere der behandelnden Ärzte in Klinik und Praxis sichergestellt werden kann.

RISIKOINFORMATIONEN IN KÜRZE

10.12.2010 BEABSICHTIGTE MARKTRÜCKNAHME VON THELIN® (SITAXENTAN)

Aufgrund neuer Informationen zu bekannten hepatotoxischen Effekten beabsichtigt Pfizer Pharma GmbH, den Vertrieb von Thelin® einzustellen. Anlass sind zwei Berichte über schwerwiegende Leberschädigungen mit tödlichem Verlauf. Sitaxentan gehört zur Gruppe der Endothelin-Rezeptorantagonisten, die zur oralen Therapie der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) im WHO/NYHA Stadium III zugelassen sind.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

03.12.2010 ROTE-HAND-BRIEF ZU ROACTEMRA® (TOCILIZUMAB)

Roche Pharma AG informiert über das Auftreten einer Anaphylaxie mit tödlichem Ausgang bei einer erwachsenen Patientin mit rheumatoider Arthritis während der fünften Infusion von RoActemra®. Medizinisches Fachpersonal muss bei allen Patienten während und nach der Verabreichung von Tocilizumab aufmerksam auf Zeichen einer Überempfindlichkeit oder Anaphylaxie achten.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

01.12.2010/ 03.12.2010 ROTE-HAND-BRIEFE ZU AVASTIN® (BEVACIZUMAB) UND SUTENT® (SUNITINIB)

Roche Pharma AG und Pfizer Pharma GmbH informieren jeweils über das Auftreten von Kiefernekrosen bei Krebspatienten im Zusammenhang mit Avastin® (Bevacizumab) und Sutent® (Sunitinib) sowie gleichzeitiger oder früherer Anwendung von Bisphosphonaten. Vor einer Behandlung mit Avastin® oder Sutent® sollten eine zahnärztliche Untersuchung und geeignete zahnmedizinische Vorsorgemaßnahmen erwogen werden. Die Nebenwirkung und die entsprechenden Warnhinweise wurden in die jeweiligen Fachinformationen aufgenommen.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

03.11.2010 POTENZIELLE WECHSELWIRKUNG VON TAMOXIFEN MIT CYP2D6-INHIBITOREN

Die gleichzeitige Anwendung von Tamoxifen und starken Inhibitoren des Enzyms Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) sollte möglichst vermieden werden, da hierbei eine reduzierte Wirksamkeit von Tamoxifen nicht ausgeschlossen werden kann. Sowohl die mögliche Interaktion mit starken CYP2D6-Inhibitoren als auch Informationen zu den Genvarianten des Enzyms CYP2D6 sollen in den Fach- und Gebrauchsinformationen von Tamoxifen wiedergegeben werden. Das BfArM wird zur Umsetzung in Kürze ein Stufenplanverfahren durchführen.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

19.10.2010 INFORMATIONEN ZU DEM IMMUNGLOBULIN-PRÄPARAT OCTAGAM 10%

Das Paul-Ehrlich-Institut hat mit Bescheid vom 12.10.2010 nun auch das Ruhen der Zulassung des Immunglobulin-Präparats Octagam 10% befristet bis zum 31.03.2011 angeordnet, nachdem bereits am 15.9.2010 das Ruhen der Zulassung der Präparate Octagam 5% bzw. Octagam 50 mg/ml angeordnet wurde. Die staatlichen Freigaben für alle im Verkehr befindlichen Chargen des oben genannten Arzneimittels wurden zurückgenommen und der Rückruf der im Verkehr befindlichen Chargen des genannten Arzneimittels wurde angeordnet.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

18.10.2010 ROTE-HAND-BRIEF ZU LEFLUNOMID MEDAC®: AKTUALISIERUNG DER EMPFEHLUNGEN ZU NOTWENDIGEN LABORUNTERSUCHUNGEN

Die Arztbroschüre zu Leflunomid medac® wird in Anpassung an die Fachinformation durch folgende Angabe im Kapitel „Laboruntersuchungen“ aktualisiert: ALT (SGPT) und ein vollständiges Blutbild müssen vor Beginn und während der ersten sechs Monate der Behandlung mit Leflunomid alle zwei, anschließend alle acht Wochen kontrolliert werden.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

RISIKOINFORMATIONEN IN KÜRZE

14.10.2010 POSITIVES NUTZEN-RISIKO-VERHÄLTNIS FÜR ROTAVIRUS-IMPfstOFFE BESTÄTIGT

Beide in der EU zugelassenen Rotavirusimpfstoffe, Rotarix® (Glaxo SmithKline) und RotaTeq® (Sanofi Pasteur MSD), wurden einer Neubewertung bezüglich ihres Nutzen-Risiko-Verhältnisses unterzogen, nachdem mit hochsensitiven Methoden zum Nachweis von Virusgenomen zunächst in Rotarix®, später auch in RotaTeq®, DNA-Fragmente von Porcinem Circovirus (PCV) festgestellt wurden. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA kommt für beide Impfstoffe zu dem Schluss, dass das Risiko-Nutzen-Verhältnis weiterhin als positiv anzusehen ist.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

05.10.2010 INFORMATIONSBRIEF ZU AXURA® UND EBIXA® (MEMANTINHYDROCHLORID): ÜBERDOSIERUNGEN AUFGRUND VON VERABREICHUNGSFEHLERN

Merz Pharmaceuticals GmbH informiert darüber, dass es unter Therapie der im Februar 2010 neu eingeführten Dosierpumpe für Memantinhydrochlorid-Lösung in einigen Fällen zu Verabreichungsfehlern aufgrund von fehlerhafter Dosierung gekommen ist. Die Dosierung bei Verabreichung mit der Dosierpumpe ist wie folgt: Mit einer Pumpbewegung werden 0,5 ml Lösung abgegeben; dies entspricht 5 mg Memantinhydrochlorid. Die tägliche Höchstdosis beträgt 20 mg oder vier Pumpbewegungen.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

04.10.2010 INFORMATIONSBRIEF ZU SABRIL® (VIGABATRIN) ÜBER BEWEGUNGSSTÖRUNGEN UND ANOMALIEN DES GEHIRNS IN MRT-BEFUNDEN

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH informiert über Fallberichte im Rahmen der fortlaufenden Sicherheitsüberwachung von Sabril® zu Anomalien des Gehirns in MRT-Befunden, vor allem bei Kleinkindern, die mit hohen Vigabatrin-Dosen wegen infantiler Spasmen therapiert wurden. Des Weiteren wurden Bewegungsstörungen, inklusive Dystonie, Dyskinesie und erhöhter Muskeltonus berichtet. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Vigabatrin sollte bei jedem Patienten individuell beurteilt werden. Wenn Bewegungsstörungen während der Therapie mit Vigabatrin neu auftreten, sollte eine Dosisreduktion oder ein graduelles Beenden der Therapie in Betracht gezogen werden.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

24.09.2010 ROTE-HAND-BRIEF ZU ROSIGLITAZON-HALTIGEN ANTIDIABETIKA (AVANDIA®, AVANDAMET®, AVAGLIM®) UND ANORDNUNG DER VERTRIEBSEINSTELLUNG WEGEN KARDIOVASKULÄRER RISIKEN

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat mit Datum vom 23. September 2010 den Rückruf Rosiglitazon-haltiger Antidiabetika aus der Handelskette in Deutschland bis zur Stufe der Apotheken angeordnet. Der Rückruf soll wegen der nötigen Umstellung der Patienten am 1. November 2010 wirksam werden. Hintergrund ist ein Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP), welches aufgrund der kardiovaskulären Risiken zu einem negativen Nutzen-Risiko-Verhältnis für diese Arzneimittel kommt und das Ruhen der Zulassungen empfiehlt.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

23.09.2010 INFORMATIONSBRIEF ZU VFEND® (VORICONAZOL) ÜBER DAS MÖGLICHE AUFTRETEN VON PLATTENEPITHELKARZINOMEN DER HAUT

Pfizer Pharma GmbH informiert über Fälle von Plattenepithelkarzinomen der Haut, die bei Patienten unter einer Langzeittherapie mit Vfend® aufgetreten sind, die phototoxische Reaktionen und mögliche zusätzliche Risikofaktoren einschließlich einer Immunsuppression aufwiesen. Derzeit ist nicht belegt, ob und inwiefern Voriconazol zur Entwicklung der Karzinome beiträgt. Patienten sollen während einer Behandlung mit Vfend® eine intensive oder längere Sonnenlichtexposition vermeiden, und abhängig vom klinischen und mykologischen Ansprechen des Patienten sollte die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein.

[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