

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 1 | März 2011

ARZNEIMITTEL IM BLICK

Ketoprofen: Photoallergische Reaktionen und Co-Sensibilisierung nach topischer Anwendung	03
Off-Label-Gebrauch von Cidofovir (Vistide®)	07
Eosinophile Pneumonie unter Daptomycin (Cubicin®)	10
Aktuell diskutierte Risiken unter der Therapie mit Bevacizumab (Avastin®)	12

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Besondere Meldeverpflichtungen für Impfnutzenwirkungen	
Interview mit Dr. Brigitte Keller-Stanislawski	16

FORSCHUNG

Erhöhtes Narkolepsierisiko durch H1N1v-Impfung (Pandemrix®)?	19
--	----

NEUES IN KÜRZE

Meldungen aus BfArM und PEI	22
-----------------------------	----

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	23
--	----

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

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

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

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

ZIEL

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

MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

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

IMPRESSUM

HERAUSGEBER

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

Beide Institute sind Bundesoberbehörden im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

REDAKTION

Dr. Christian Behles, BfArM

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

E-Mail: Christian.Behles@bfarm.de

Dr. Walburga Lütkehermöle,
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 Gewebezubereitungen, Allergene, Arzneimittel für neuartige Therapien und gentechnisch hergestellte Blutbestandteile.

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

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

// Ketoprofen: Photoallergische Reaktionen und Co-Sensibilisierung nach topischer Anwendung //

J. ROTHHAUWE
(BfArM)

Nach topischer Anwendung von Ketoprofen wurden zum Teil schwere photoallergische Reaktionen beobachtet. Ein Teil der Erkrankten zeigte auch eine Sensibilisierung gegenüber weiteren Substanzen. Die Europäische Kommission hat daher als Maßnahmen zur Risikominimierung unter anderem Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen, die Einführung eines Piktogramms auf der Verpackung und eine Unterstellung unter die Verschreibungspflicht für alle betroffenen Arzneimittel beschlossen.

Ketoprofen ist ein nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR) und gehört wie Ibuprofen und Naproxen zur Gruppe der Arylpropionsäure-Derivate. Wie bei allen NSAR beruht die analgetische, antipyretische und antiphlogistische Wirkung auf der verminderten Prostaglandinsynthese durch Hemmung der Cyclooxygenase. Neben Darreichungsformen zur oralen Anwendung oder zur Injektion gibt es auch ketoprofenhaltige Arzneimittel zur topischen Anwendung. Diese sind in Deutschland zur äußerlichen Behandlung schmerzhafter Schwellungen und Entzündungen der gelenknahen Weichteile sowie von Schmerzen bei akuten Zerrungen, Verstauchungen oder Prellungen im Bereich der Extremitäten infolge stumpfer Traumen zugelassen.

In Deutschland sind derzeit fünf ketoprofenhaltige Arzneimittel zur topischen Anwendung in Form von Gelen mit einem Anteil von 2,5 Prozent Ketoprofen zugelassen. In anderen EU-Staaten finden sich auch weitere Darreichungsformen wie Creme, Spray, Schaum und Wirkstoffpflaster.

Neben Ketoprofen sind in Deutschland weitere NSAR zur topischen Anwendung zugelassen. Hierzu gehören Etofenamat, Piroxicam, Felbinac, Ibuprofen, Diclofenac, Indometacin, Hydroxyethylsalicylat und Salicylsäure. Eine große Metaanalyse fand keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit zwischen Ketoprofen, Diclofenac, Ibuprofen und Piroxicam bei topischer Anwendung.¹

PHOTOALLERGISCHE REAKTIONEN

Photoallergische Reaktionen gehören zu den Photosensitivitätsreaktionen. Sie sind Immunreaktionen vom verzögerten Typ und treten an den Hautarealen auf, die nach Kontakt mit dem Photoallergen dem Sonnenlicht ausgesetzt werden. Es sind aber auch Streuphänomene an nicht sonnenexponierten Stellen oder Hautbereichen ohne Allergenkontakt möglich. Morphologisch entspricht die Reaktion einer allergischen Kontaktdermatitis mit unscharf begrenzten Erythemen, Schuppung, Papulovesikeln und selten Blasen. Meist besteht deutlicher Juckreiz. Bei wiederholtem Kontakt kann Lichenifikation auftreten.

Auch unter dünner Kleidung kann die UV-A-vermittelte Reaktion entstehen. Zur Sicherung der Diagnose einer photoallergischen Kontaktdermatitis wird ein Photopatchtest durchgeführt. Im Vergleich zu phototoxischen Reaktionen ohne immunologische Grundlage, zum Beispiel auf Pflanzen wie den Riesenbärenklau, sind photoallergische Reaktionen selten und erfordern stets eine vorherige Sensibilisierung.

Außer Ketoprofen gehören verschiedene antimikrobielle Wirkstoffe, Duftstoffe und UV-Filtersubstanzen, die insbesondere in Kosmetika verwendet werden, zu den bekannten Photokontaktallergenen.²

Neben der Photokontaktallergie ist auch eine hämatogene Photoallergie nach enteraler oder parenteraler Zufuhr geeigneter Allergene möglich.

PHOTOALLERGISCHE REAKTIONEN NACH KETOPROFEN

Über photoallergische Reaktionen nach topischer Anwendung von Ketoprofen wurde erstmals 1985 aus Italien berichtet. Seither wurden zahlreiche weitere Berichte publiziert.^{3–7} Zwar wurden auch für andere topisch angewendete NSAR wie Diclofenac oder Piroxicam einzelne Fälle photoallergischer Reaktionen beschrieben,^{8,9} Ketoprofen scheint jedoch überproportional häufig betroffen zu sein.^{9,10} Mehr als drei Viertel der in der EU berichteten Fälle stammen aus Frankreich, Italien, Polen und Spanien. Die regionalen Unterschiede innerhalb der EU beruhen vermutlich zum größten Teil auf Abweichungen in der Anwendungshäufigkeit.

Zumeist traten die Symptome innerhalb von ein bis zwei Wochen nach Behandlungsbeginn auf.^{7,11} Bis zu 50 Prozent der Patienten wiesen schwere Symptome auf, die bei einem Teil der Betroffenen zur Krankenhauseinweisung führten.⁶ Darüber hinaus fanden sich oft Streureaktionen in nicht behandelten Hautbereichen.^{6,7} Bis zu ein Drittel der Patienten litten zudem unter einer anhaltenden Photosensitivität mit einer Dauer von mindestens einem Jahr.⁷

Insbesondere die schweren Verlaufsformen gehen mit hohen Kosten für das Gesundheitssystem einher.¹² Wie zu erwarten, wurden auch für Dexketoprofen, das pharmakologisch aktive (S)-Enantiomer von Ketoprofen, das in einigen Ländern als topisches Analgetikum zugelassen ist, photoallergische Reaktionen beschrieben.¹³

Einzelne Fälle von photoallergischen Reaktionen nach oraler Aufnahme von Ketoprofen oder Dexketoprofen wurden zwischenzeitlich ebenfalls beobachtet.^{14,15}

KREUZREAKTIONEN UND CO-SENSIBILISIERUNGEN

Bei einem Teil der Patienten wurden Kreuzreaktionen unter anderem mit den NSAR Tiaprofensäure, Ibuprofen, Suprofen und Flurbiprofen sowie mit dem Lipidsenker Fenofibrat, dem Duftstoff Zimtalkohol und dem UV-Filter Oxybenzon (Benzophenon-3) beobachtet.^{4–7,11,16} Vergleichbare Beobachtungen wurden auch im Tierversuch gemacht.⁵ Diese Substanzen weisen als strukturelle Gemeinsamkeit mit Ketoprofen eine Benzophenongruppe oder strukturell sehr ähnliche Gruppen auf, welche als Ursache für die photoallergische Eigenschaft angesehen werden.

Ebenfalls wurde oft beobachtet, dass Patienten mit Photokontaktallergie gegen Ketoprofen eine photoallergische Reaktion gegenüber dem UV-Filter Octocrien aufweisen, der in vielen Kosmetika enthalten ist.^{7,10,11,17} Es wurde jedoch die Vermutung aufgestellt, dass es sich aufgrund der Unterschiede in der chemischen Struktur nicht um eine echte Kreuzreaktion handelt, sondern um eine unabhängige Co-Sensibilisierung.¹⁶ Das häufige gemeinsame Auftreten könnte dadurch begründet sein, dass Sonnenschutzprodukte oft Octocrien, aber zusätzlich auch echte Kreuzallergene wie den UV-Filter Oxybenzon enthalten. Bei Patienten mit Photokontaktallergie gegen Lichtschutzmittel empfiehlt sich daher auch eine Photopatchtestung gegen Ketoprofen und die oben genannten echten Kreuzallergene. Gleiches gilt im umgekehrten Fall.⁷

PRÜFUNG DER SICHERHEIT VON TOPISCH ANGEWENDETEM KETOPROFEN DURCH DIE EMA

Am 9. Dezember 2009 informierte die zuständige französische Behörde (Afssaps) die Mitgliedsstaaten, die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) und die Europäische Kommission gemäß Artikel 107 der Richtlinie 2001/83/EG über ihre Entscheidung, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen aller ketoprofenhaltigen Arzneimittel zur topischen Anwendung auszusetzen. Als Begründung wurde angegeben, dass eine nationale Nutzen-Risiko-Bewertung trotz verschiedener Maßnahmen zur Risiko-

REFERENZEN

1. Massey T et al.: Topical NSAIDs for acute pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(6):CD007402
2. AWMF-Leitlinie: Phototoxische und photoallergische Reaktionen. Leitlinien-Register Nr. 013/035, Stand 12/2008; <http://leitlinien.net>
3. Pigatto P et al.: Cross-reactions in patch testing and photopatch testing with ketoprofen, thiaprofenic acid, and cinnamic aldehyde. Am J Contact Dermat. 1996;7(4):220-223
4. Veyrac G et al.: Results of a French nationwide survey of cutaneous side effects of ketoprofen gel reported between September 1996 and August 2000. Therapie. 2002;57(1):55-64
5. Sugiura M et al.: Experimental study on phototoxicity and the photosensitization potential of ketoprofen, suprofen, tiaprofenic acid and benzophenone and the photocross-reactivity in guinea pigs. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2002;18(2):82-89
6. Matthieu L et al.: Contact and photocontact allergy to ketoprofen. The Belgian experience. Contact Dermatitis. 2004;50(4):238-241
7. Devleeschouwer V et al.: Allergic and photoallergic contact dermatitis from ketoprofen: results of (photo) patch testing and follow-up of 42 patients. Contact Dermatitis. 2008;58(3):159-166
8. Fernandez-Jorge B et al.: Photoallergic contact dermatitis due to diclofenac with cross-reaction to aceclofenac: two case reports. Contact Dermatitis. 2009;61(4):236-237
9. Diaz RL et al.: Greater allergenicity of topical ketoprofen in contact dermatitis confirmed by use. Contact Dermatitis. 2006;54(5):239-243
10. Pigatto PD et al.: Photopatch tests: an Italian multicentre study from 2004 to 2006. Contact Dermatitis. 2008;59(2):103-108
11. Cantisani C et al.: Ketoprofen allergic reactions. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2010;4(1):58-64
12. Noize P et al.: Cutaneous adverse effects of ketoprofen for topical use: clinical patterns and costs. Am J Clin Dermatol. 2010;11(2):131-136

minimierung eine stabile Inzidenz von Photoallergien sowie ein neu beobachtetes Risiko in Form einer Co-Sensibilisierung mit dem UV-Filter Octocriolen gezeigt hatte.

Es folgte eine Prüfung durch den Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittelagentur (CHMP). Dieser kam nach Prüfung der Daten aus Frankreich und der von den Herstellern zur Verfügung gestellten Daten zu der Schlussfolgerung, dass Ketoprofen zur topischen Anwendung zwar mit einem Risiko für Photosensibilisierung, einschließlich photoallergischer Reaktionen, verbunden ist und dass es in seltenen Fällen zu einer Co-Sensibilisierung mit Octocriolen kommen kann. Er sieht das Nutzen-Risiko-Verhältnis aber weiterhin als günstig an und empfiehlt eine Aufrechterhaltung der bestehenden Zulassungen.

Zugleich sah der Ausschuss jedoch unter anderem die im Folgenden genannten Maßnahmen zur Risikominimierung sowie Bedingungen für das Inverkehrbringen als erforderlich an.¹⁸ Die Europäische Kommission folgte mit dem Beschluss vom 29. November 2010 der Auffassung des Ausschusses. In Deutschland werden diese Maßnahmen im Rahmen eines Stufenplanverfahrens umgesetzt.

ÄNDERUNG DER FACHINFORMATIONEN DER BETROFFENEN ARZNEIMITTEL

• Neue Gegenanzeigen:

- Photosensibilisierungsreaktionen in der Anamnese
- bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen wie Symptome von Asthma, allergischer Rhinitis durch Ketoprofen, Fenofibrat, Tiaprofensäure (...)
- allergische Hautreaktionen auf Ketoprofen, Tiaprofensäure, Fenofibrat, UV-Blocker oder Parfüm
- Sonnenexposition auch bei diesigem Sonnenlicht inklusive UV-Licht im Solarium während der Behandlung und zwei Wochen nach Absetzen

• Neue Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

- Die Hände sollten gründlich nach jeder Anwendung des Produktes gewaschen werden.
- Die Behandlung sollte sofort bei Entwicklung einer Hautreaktion, auch nach gleichzeitiger Anwendung von octocriolenhaltigen Produkten, abgesetzt werden.
- Es wird empfohlen, die behandelten Bereiche während sowie zwei Wochen nach der Behandlung durch das Tragen von Kleidung vor dem Risiko einer Photosensibilisierung zu schützen.

• Neue Nebenwirkungen:

- lokale Hautreaktionen wie Erythem, Pruritus oder Brennen
- Fälle schwerer Reaktionen wie bullöse oder phlyktänuläre, die sich ausbreiten oder generalisieren, sind selten.
- Überempfindlichkeitsreaktionen
- Dermatologisch: Photosensibilisierung

Entsprechende Hinweise sind auch für die Gebrauchsinformationen vorgesehen.

• Neuer Hinweis auf der äußeren Umhüllung und auf dem Behälter:

- Ein Piktogramm mit dem zusätzlichen Warnhinweis: Behandelte Bereiche keinem Sonnenlicht (auch diesigem Sonnenlicht), einschließlich UV-Licht vom Solarium während der Behandlung und zwei Wochen danach aussetzen.

13. Goday-Bujan JJ et al.: Photoallergic contact dermatitis from dexketoprofen: study of 6 cases. *Contact Dermatitis*. 2006;55(1):59-61

14. Asensio T et al.: Photocontact dermatitis because of oral dexketoprofen. *Contact Dermatitis*. 2008;58(1):59-60

15. Foti C et al.: Photodermatitis caused by oral ketoprofen: two case reports. *Contact Dermatitis*. 2011;64(3):181-183

16. Foti C et al.: Allergic and photoallergic contact dermatitis from ketoprofen: evaluation of cross-reactivities by a combination of photopatch testing and computerized conformational analysis. *Curr Pharm Des*. 2008;14(27):2833-2839

17. Avenel-Audran M et al.: Octocrylene, an emerging photoallergen. *Arch Dermatol*. 2010;146(7):753-757

18. Kommissionsentscheidung betreffend die Zulassungen der topischen Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff „Ketoprofen“ gemäß Artikel 107 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates. Annex I: Liste der Bezeichnungen, Darreichungsformen und Stärken der Arzneimittel sowie der Art der Anwendung und der Inhaber der Zulassung in den Mitgliedstaaten und Norwegen und Irland, 2009

WEITERE MASSNAHMEN UND AUSBLICK

Als weitere Maßnahme sollen alle ketoprofenhaltigen Arzneimittel zur topischen Anwendung der Verschreibungspflicht unterstellt werden. Darüber hinaus müssen die Zulassungsinhaber unter anderem ein Fortbildungsprogramm für die Angehörigen der Heilberufe entwerfen und den zuständigen nationalen Zulassungsbehörden jährlich aktualisierte Sicherheitsberichte vorlegen.

Des Weiteren werden die Zulassungsinhaber verpflichtet, in einer Studie die Fälle zu untersuchen, in denen eine Photokontaktdermatitis zu einer stationären Behandlung führt, insbesondere in Zusammenhang mit Ketoprofen und anderen NSAR.

Außerdem müssen die Zulassungsinhaber dem Ausschuss nach drei Jahren eine Analyse aller Fälle von Photosensitivitätsreaktionen und eine Beurteilung der Wirksamkeit der Maßnahmen zur Risikominimierung vorlegen.

Sollte die Überprüfung der Wirksamkeit der Maßnahmen zur Risikominimierung nach drei Jahren keinen deutlichen Rückgang der Häufigkeit photoallergischer Reaktionen auf Ketoprofen zeigen, so muss nach Ansicht des BfArM das Nutzen-Risiko-Verhältnis von topischem Ketoprofen angesichts alternativer Therapieoptionen neu geprüft werden.

FAZIT

Topisch angewendetes Ketoprofen kann in seltenen Fällen nach Sonnenexposition zu photoallergischen Reaktionen, zum Teil mit schwerem Verlauf, führen. Das Risiko für photoallergische Reaktionen ist bei Ketoprofen höher als bei anderen NSAR zur topischen Anwendung. Während der Behandlung und für zwei Wochen danach sollte eine Sonnen- oder UV-Lichtexposition der behandelten Bereiche vermieden werden. Patienten mit Photokontaktallergie gegen Ketoprofen weisen häufig auch eine Photoallergie gegen Tiaprofensäure, Fenofibrat, bestimmte UV-Blocker und Duftstoffe auf. Gleiches gilt im umgekehrten Fall. Betroffene Patienten sollten diese Substanzen daher dauerhaft meiden.

U. BRIXIUS
(BfArM)

// Off-Label-Gebrauch von Cidofovir (Vistide®) //

Durch die Wirksamkeit und konsequente Anwendung der Kombinationstherapien (HAART, Highly Active Antiretroviral Therapy) ist die Zahl der Patienten mit AIDS, die wegen einer durch das Cytomegalievirus verursachten Netzhautentzündung behandelt werden müssen, in den letzten Jahren gesunken. Einen gegenläufigen Trend beobachten der Zulassungsinhaber und die Behörden bei der Anwendung von Vistide®. In 87 Prozent der Nebenwirkungsmeldungen aus dem letzten Beobachtungszeitraum (2006 bis 2009) wurde Vistide® außerhalb der zugelassenen Indikation und/oder in einer anderen als der zugelassenen Anwendungsart eingesetzt – mit schwerwiegenden Folgen für die Patienten. Der Zulassungsinhaber erinnert durch einen Rote-Hand-Brief erneut an die durch lokale Applikation nicht zu umgehende Toxizität von Vistide® und die nicht belegte Wirksamkeit gegenüber anderen Viren.¹

ANWENDUNGSGEBIET

Vistide® ist zur Behandlung der durch Cytomegalieviren verursachten Netzhautentzündung bei Erwachsenen mit erworbenem Immundefektsyndrom (AIDS) unter den zusätzlichen Bedingungen zugelassen, dass keine Nierenfunktionsstörung vorliegt und andere Wirkstoffe für die Behandlung des Patienten ungeeignet sind.

Patienten mit dieser Netzhauterkrankung suchen den Arzt wegen Symptomen wie Lichtblitzen, verschwommenem Sehen („Nebelsehen“), eingeschränkter Sehschärfe und Gesichtsfeldausfällen auf. Die Netzhautentzündung verursacht keine Schmerzen, das Auge ist nicht gerötet. Unbehandelt führt die Infektion innerhalb von Wochen bis Monaten zur Erblindung. Bei der Untersuchung des Augenhintergrunds finden sich typische wolkige Veränderungen (siehe Abbildung).

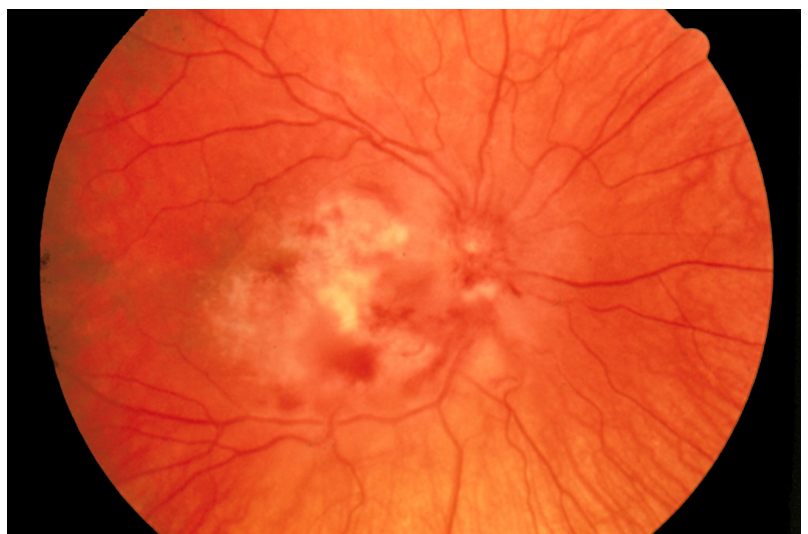


Abbildung:
Augenhintergrund bei CMV-Retinitis
(Quelle: National Eye Institute, NIH, USA)

GEGENANZEIGEN

Da Cidofovir zum Schutz der Nierenfunktion nur nach vorheriger Flüssigkeitsgabe und nur zusammen mit Probenecid angewendet werden darf, betrifft die wichtigste Einschränkung solche Patienten, die weder Probenecid noch andere Arzneimittel auf Sulfonamidbasis erhalten dürfen. Nicht angewendet werden darf Cidofovir außerdem bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion und bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen nierenschädigenden Wirkstoffen.

Wirksamkeit und Sicherheit einer Anwendung bei Kindern und Jugendlichen sind nicht belegt. Cidofovir darf nur als intravenöse Infusion angewendet werden.

TOXIKOLOGISCHES PROFIL

Cidofovir löst im Tierversuch schon bei niedrigen Wirkstoffspiegeln im Blut Krebserkrankungen aus. Es wird daher als potenzielles Karzinogen für den Menschen eingestuft. Wegen seiner embryotoxischen Wirkungen müssen Frauen während und nach ihrer Behandlung sowie Männer während und bis zu drei Monate nach Behandlungsende zuverlässig verhüten.

Der Wirkstoff wird überwiegend unverändert über die Nieren ausgeschieden. Seine nierenschädigende Wirkung beruht auf einer Schädigung der proximalen Tubuli. Ein einmal eingetretener Nierenschaden ließ sich in den ersten klinischen Studien nicht durch eine Dosisreduktion beseitigen. Bei etwa der Hälfte der Patienten war dieser durch Cidofovir verursachte Nierenschaden zudem auch nach Absetzen irreversibel. Aufgrund dieser Erkenntnisse darf Vistide® nur intravenös, zusammen mit Probenecid und im Rahmen eines Infusionsplans verabreicht werden.

Andere Arzneimittel mit nierenschädigender Wirkung sollten mindestens sieben Tage vorher abgesetzt worden sein. Jeder Gabe von Vistide® muss eine Infusion von einem Liter Kochsalz vorausgehen, der über einen Zeitraum von einer Stunde infundiert wird. Darüber hinaus sollten Patienten, je nach Verträglichkeit, mit jeder Dosis Vistide® zusätzlich bis zu zwei Liter Kochsalzlösung erhalten. Über weitere Vorgaben, wie die engmaschigen Kontrolluntersuchungen vor, während und im Anschluss an die Therapie, informiert die Fach- und Gebrauchsinformation zu Vistide®.

Eine weitere bekannte Nebenwirkung ist die Neutropenie. Sie wird unter Anwendung von Cidofovir sehr häufig beobachtet, das heißt mit einer Häufigkeit von ≥ 1 von zehn behandelten Patienten.

Aufgrund der Toxizität sollten sich die Personen, die die Lösung vorbereiten, durch besondere Sicherheitsvorkehrungen vor Hautkontakt und Inhalation schützen.

FEHLANWENDUNGEN

Offenbar wird Vistide® in einem nicht zu vernachlässigenden Umfang auch außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets und/oder in einer anderen Anwendungsart als zur Infusion angewendet. Eine direkte intraokulare Injektion führt, neben den systemischen Wirkungen, lokal zu einem Absinken des intraokularen Drucks. Diese Fehlanwendung wird in der Fachinformation explizit als Gegenanzeige genannt.

Die Auswertung der Nebenwirkungsmeldungen aus den Jahren 2006 bis 2009 ergibt, dass die Patienten nach lokaler Anwendung, zum Beispiel an der Haut und am Auge, vermehrt mit unerwünschten Reaktionen der Nieren, des Auges und des Blutbilds reagierten. Möglicherweise wurde unter der falschen Annahme, dass die systemische Toxizität des Wirkstoffs durch eine lokale Anwendung vermieden werden kann, auf die empfohlenen Maßnahmen (s. o.) verzichtet oder es wurden Kontraindikationen für bestimmte Patientengruppen nicht beachtet. Die Sterblichkeit unter diesen Patienten ist im Vergleich zu

denen, die es bestimmungsgemäß erhielten, deutlich erhöht (45 Prozent vs. 27 Prozent). Aber auch der Erfolg der Behandlungsversuche blieb offenbar aus, denn in den Fällen einer Anwendung außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets und/oder in einer anderen Anwendungsart wurde häufig über eine fehlende Wirksamkeit berichtet.

Aus diesen Gründen stimmte der europäische Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use) im Dezember 2010 dem Vorschlag des Zulassungsinhabers zu, in die Produktinformationen die Warnung aufzunehmen, dass Wirksamkeit und Sicherheit in anderen Anwendungsgebieten als der CMV-Retinitis von Erwachsenen mit AIDS nicht belegt sind. Er stimmte außerdem einem Informationsschreiben an die Ärzte zu, das in Deutschland als Rote-Hand-Brief versendet wurde.

REFERENZEN

1. Rote-Hand-Brief vom 13. Januar 2011 zu Vistide® (Cidofovir): Schwerwiegende Nebenwirkungen nach Off-Label-Anwendung;
http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/DE/RHB/2011/rhb-vistide.pdf?__blob=publicationFile&v=3

FAZIT

- positives Nutzen-Risiko-Verhältnis nur bei bestimmungsgemäßer Anwendung von Cidofovir als Infusion bei der CMV-Retinitis von Erwachsenen mit AIDS
- unverminderte systemische Toxizität (Nieren, Augen, Blutbild, Karzinogenität) bei lokaler Anwendung
- Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Vistide® bei anderen Erkrankungen sind nicht belegt

I. FLÜGGE

U. BRIXIUS

(BfArM)

// Eosinophile Pneumonie unter Daptomycin (Cubicin®) //

Die Zahl der Patienten, die innerhalb der EU mit dem Lipopeptid-Antibiotikum Cubicin® behandelt wurden, hat sich im Jahr 2010 nahezu verdoppelt. Diese Expositionserhöhung deutet darauf hin, dass Daptomycin nicht nur in den zugelassenen Anwendungsgebieten als Reservetherapeutikum bei Infektionen mit hochresistenten grampositiven Erregern eingesetzt wird. Parallel zu diesem Anstieg der Verordnungen stieg auch die Zahl der Berichte über das Auftreten von eosinophiler Pneumonie unter der Anwendung von Daptomycin. Aufgrund des möglichen Kausalzusammenhangs hat der Hersteller in Deutschland durch einen Rote-Hand-Brief über das Risiko eosinophiler Pneumonien informiert.¹ Bei Verdacht auf eine eosinophile Pneumonie (unproduktiver Husten, Fieber) sollte Daptomycin abgesetzt und, falls erforderlich, eine Therapie mit Kortikosteroiden begonnen werden.

Daptomycin (Cubicin®) ist ein seit 2003 in den USA und seit 2006 in der EU zugelassenes Lipopeptid-Antibiotikum. Es ist ausschließlich bei Infektionen mit grampositiven Erregern wirksam. Die Anwendungsgebiete umfassen die Behandlung Erwachsener mit komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen (cSSTI), rechtsseitiger infektiöser Endokarditis (RIE) aufgrund von *Staphylococcus aureus*-Infektionen sowie einer mit cSSTI beziehungsweise RIE assoziierten *Staphylococcus aureus*-Bakteriämie.

FALLBERICHTE

Dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte sind bis Januar 2011 insgesamt 48 Verdachtsfälle von eosinophilen Pneumonien unter der Therapie mit Daptomycin gemeldet worden. Zwei dieser 48 Berichte stammen aus Deutschland. In beiden Fällen handelt es sich um männliche Patienten, bei denen Daptomycin in einem zugelassenen Anwendungsgebiet (*Staphylococcus aureus*-assoziierte Bakteriämie beziehungsweise Staphylokokken-assoziierte Aortenklappen-Endokarditis) angewendet wurde. Nach Absetzen von Daptomycin kam es zur vollständigen Rückbildung der Pneumonie. Ein großer Teil der Fallberichte betrifft Patienten, die den Wirkstoff in einer nicht zugelassenen Indikation erhielten. Die meisten Fälle traten nach einer Behandlungsdauer von 14 Tagen auf.

SYMPTOMATIK

Eine arzneimittelinduzierte eosinophile Pneumonie beginnt häufig mit hohem Fieber und unproduktivem Husten. In Abhängigkeit von einer Hypoxie entwickeln sich Dyspnoe und Tachypnoe. Un erkannt schreitet die Erkrankung fort und mündet in schweren Fällen in die respiratorische Insuffizienz. Radiologisch finden sich im Röntgen-Thorax diffuse bilaterale alveolär-interstitielle Infiltrate (siehe Abbildung). In der bronchoalveolären Lavage-Flüssigkeit sowie im durch Biopsie gewonnenen Lungengewebe zeigt sich eine alveoläre interstitielle Atemwegserkrankung, die meist mit einem Anstieg der Eosinophilenzahlen verbunden ist.²

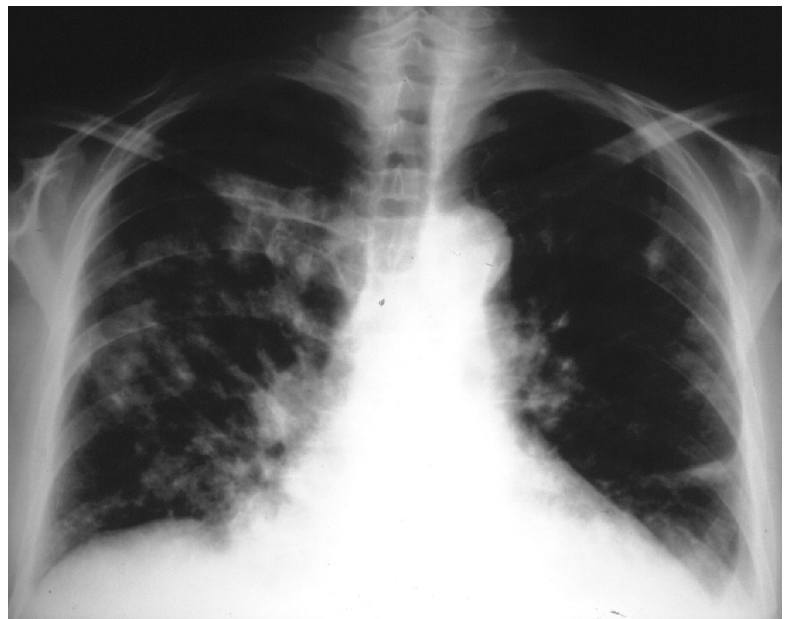
HANDLUNGSEMPFEHLUNGEN BEI VERDACHT AUF EINE EOSINOPHILE PNEUMONIE

Da die Erkrankung in schweren Fällen mit einer beatmungspflichtigen respiratorischen Insuffizienz einhergeht, sind eine schnelle Diagnostik schon bei ersten Anzeichen sowie ein frühzeitiges Absetzen von Daptomycin von entscheidender Bedeutung für die Prognose.

Bereits beim Auftreten von unspezifischen Symptomen wie unproduktivem Husten und Fieber unter Anwendung von Daptomycin sollte die Möglichkeit einer arzneimittelinduzierten eosinophilen Pneumonie in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden. Daptomycin sollte sofort abgesetzt und nach den erforderlichen Untersuchungen, soweit notwendig, eine Kortikosteroidtherapie begonnen werden. In bestätigten Fällen sollte auch nach Abklingen der Symptomatik eine Reexposition unterbleiben.

Abbildung:
Erythromycin-induzierte
akute eosinophile Pneumonie

(Quelle: Prof. Dr. med. Huppert,
Institut für Diagnostische und
Interventionelle Radiologie,
Klinikum Darmstadt)



PRODUKTINFORMATIONEN FÜR DAPTOMYCIN (CUBICIN®)

Eosinophile Pneumonie wurde als Nebenwirkung in die Gebrauchs- und Fachinformation zu Cubicin® aufgenommen. Der Abschnitt „Warnhinweise“ wurde unter anderem um folgenden Passus ergänzt: „In den meisten Fällen, die im Zusammenhang mit Cubicin® berichtet wurden, entwickelten die Patienten Fieber, Atemnot mit hypoxischer, respiratorischer Insuffizienz und diffusen Lungeninfiltraten. Die Mehrzahl dieser Fälle trat nach mehr als 2 Wochen Behandlung mit Cubicin® auf; nach Absetzen von Cubicin® und Beginn einer Steroid-Therapie trat eine Besserung ein. Von einem Wiederauftreten der eosinophilen Pneumonie bei Reexposition wurde berichtet.“

REFERENZEN

1. Rote-Hand-Brief vom 21. Januar 2011 zu Cubicin® (Daptomycin): Fälle von eosinophiler Pneumonie
http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/DE/RHB/2011/rhb-cubicin.pdf?__blob=publicationFile&v=3

2. Jeong YJ et al.: Eosinophilic Lung Diseases: A Clinical, Radiologic, and Pathologic Overview. Radiographics. 2007;27:617-637

FAZIT

- Anwendung von Daptomycin nur gemäß Fachinformation und gültigen Therapieleitlinien
- Aufklärung des Patienten über die Symptome der eosinophilen Pneumonie (unproduktiver Husten, ggf. Fieber, Dyspnoe) und die Notwendigkeit, bei ihrem Auftreten sofort einen Arzt zu informieren
- bei Verdacht sofortiges Absetzen von Daptomycin, Diagnostik und, falls erforderlich, Kortikosteroidtherapie
- nach bestätigter Diagnose keine Reexposition

L. HEYMANS

C. VOLZ-ZANG

G. WEBER

(PEI)

// Aktuell diskutierte Risiken unter der Therapie mit Bevacizumab (Avastin®) //

Die in der EU und in den USA erfolgte Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für Bevacizumab (Avastin®)¹ bei metastasierendem Brustkrebs lenkt den Blick auf Sicherheitsrisiken unter Bevacizumab-Therapie. Die Neubewertungen sowie zwei kürzlich publizierte Metaanalysen zur Sicherheit von Avastin® und ein Ende letzten Jahres versendeter Rote-Hand-Brief zu dem Wirkstoff sind der Anlass, im Folgenden einige aktuell diskutierte Risiken unter der Therapie mit Avastin® zu beleuchten.

HINTERGRUND

Bereits 1971 wurde von J. Folkman postuliert, dass Malignome nur zu einer signifikanten Größe heranwachsen oder metastasieren können, wenn sie in der Lage sind, das Wachstum von neuen Gefäßen zu stimulieren.² Inzwischen ist allgemein akzeptiert, dass dieser als Angiogenese oder Neovaskularisation bezeichnete Prozess eine Voraussetzung dafür ist, dass Tumore an Größe zunehmen und in andere Organe metastasieren können. Damit wurden ein Angriffspunkt für die Tumorthherapie ausgemacht und Arzneistoffe entwickelt, die das Wachstum tumoreigener Gefäße unterbinden sollen. Eine Zielstruktur stellt der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) dar. VEGF ist ein Signalmolekül, das sowohl in der De-novo-Bildung des embryonalen Blutkreislaufes als auch in der Angiogenese im adulten Kreislauf eine wichtige Rolle spielt. Darüber hinaus stimuliert er die Migration von Monozyten und Makrophagen und regt in vitro die Teilung und Migration von Endothelzellen an. VEGF wird von einer Reihe von Malignomen vermehrt exprimiert.

Der monoklonale Antikörper Bevacizumab (Avastin®) bindet an VEGF und hemmt somit die Angiogenese. Dies führt zu einer verminderten Tumorvaskularisierung und zur Hemmung des Tumorwachstums, aber auch zu schwerwiegenden, zum Teil lebensbedrohlichen unerwünschten Reaktionen. Avastin® wurde in der EU im Januar 2005 zugelassen und ist in Kombination mit einer Chemotherapie zur First-line-Therapie von Patienten mit inoperablem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, mit Ausnahme eines Plattenepithelkarzinoms, bei Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasierendem Kolon- und Rektumkarzinom, Mammakarzinom und Nierenzellkarzinom indiziert.

PERFORATIONEN UND FISTELN UNTER BEVACIZUMAB-THERAPIE

In klinischen Studien vor der Zulassung wurden Magen-Darm-Perforationen bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom mit einer Inzidenz von bis zu zwei Prozent beobachtet. Ein intraabdominaler Entzündungsprozess kann bei diesen Patienten ein Risikofaktor sein. Magen-Darm-Perforationen unter Bevacizumab wurden jedoch auch bei Patienten mit Mamma- oder Bronchialkarzinom berichtet. Die Inzidenz liegt hierbei unter einem Prozent. Etwa ein Drittel der schwerwiegenden Fälle von Magen-Darm-Perforationen verlief tödlich. Da VEGF-Rezeptoren in vielen Geweben zu finden sind, ist vorstellbar, dass Ischämien und Nekrosen auch im gesunden Gewebe auftreten können.

Außerdem ist bekannt, dass unter Avastin®-Therapie gastrointestinale Fisteln bei bis zu zwei Prozent der Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom und mit geringerer Häufigkeit auch bei anderen Tumorkranken unter Therapie mit Avastin® auftreten können. Auch außerhalb des Darms können Fisteln unter der Therapie mit Avastin® vorkommen. So wurden im Mai 2007 die Fachkreise über das Auftreten von Tracheoösophageal-Fisteln bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom unter Avastin®-Therapie und gleichzeitiger Bestrahlung informiert.³

Die dem Paul-Ehrlich-Institut bis zum 31. Januar 2011 aus Deutschland gemeldeten Verdachtsfälle von Komplikationen unter Bevacizumab, die im weitesten Sinne Perforationen oder Fisteln zugeordnet werden können, sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1:
Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle von Perforationen und Fisteln aus Deutschland mit Angabe zur Indikation unter Bevacizumab-Behandlung
(PEI-UAW-Datenbank, Stichtag 31.01.2011)

UAW	Anzahl Fälle	Indikationen (Anzahl Fälle)
gastrointestinale Perforationen	71, davon • 23 Dickdarmperforationen • 15 Dünndarmperforationen • 7 Magenperforationen • 21 nicht näher beschriebene Darmperforationen • 5 nicht weiter spezifizierte gastrointestinale Perforationen (in einem Fall trat sowohl eine Magen- als auch eine Darmperforation auf) • 1 Ösophagusperforation	Nierenzellkarzinom (2) Darmkarzinom (26) Brustkrebs (18) Glioblastom (1) Lungenkarzinom (14) neuroendokriner Gebärmuttertumor (1) Eierstockkrebs (3) Karzinometastasen bei unbekanntem Primärtumor (2) unbekannte Indikation (4)
Pneumothorax	12	Lungenkarzinom (8) Brustkrebs (2) Pankreastumor (1) Darmkarzinom (1)
sonstige Organperforationen	2 (Gallengangsnekrosen, Harnblasennekrose)	Darmkarzinom (2)
Nasenseptum-perforationen	4	Brustkrebs (4)
tracheoösophageale Fisteln	2 zusätzlich 2 ösophagobronchiale Fisteln	Lungenkarzinom (4)
sonstige Fisteln	35	Darmkarzinom (18) Brustkrebs (6) Lungenkarzinom (3) Eierstockkrebs (2) Leberkrebs (1) unbekannte Indikation (5)

Unter den Meldungen zu Fistelbildungen umfasst die größte Gruppe Fisteln, die vom Gastrointestinaltrakt ausgehen. Darunter finden sich enterokutane Fisteln, die eine Verbindung zwischen Darm und Haut darstellen, Fisteln zwischen verschiedenen Darmabschnitten und enterovesikale Fisteln zwischen Abschnitten des Verdauungstraktes und der Harnblase.

Die Perforation des Nasenseptums ist eine bekannte, als sehr selten geltende Nebenwirkung von Bevacizumab, deren Häufigkeit möglicherweise jedoch unterschätzt wird. So wurden in einer in Frankreich durchgeführten Untersuchung 70 an Brustkrebs erkrankte und mit dem Antikörper behandelte Frauen einem HNO-Arzt vorgestellt, der bei sieben Prozent eine Nasenseptumperforation diagnostizierte.⁴ Alle betroffenen Patientinnen erhielten gleichzeitig Taxane. Die Nebenwirkung wird jedoch auch bei einer Begleitbehandlung mit anderen Chemotherapeutika beschrieben.

OSTEONEKROSEN DES KIEFERS

Kiefernekrosen sind eine bekannte Nebenwirkung der Therapie mit Bisphosphonaten, die zur Behandlung von Osteoporose oder bei Knochenmetastasen eingesetzt werden. Die Mandibula ist zwei- bis fünfmal häufiger von Osteonekrosen betroffen als die Maxilla.^{5,6}

Im Rote-Hand-Brief zu Avastin® vom November 2010⁷ informierte der Zulassungsinhaber die Fachkreise, dass 55 Fälle von Kiefernekrosen bei insgesamt etwa 800.000 mit Avastin® behandelten Patienten berichtet wurden. In den meisten Fällen wurde eine Kausalitätsbeurteilung durch eine gleichzeitige Chemotherapie, bekannte Risikofaktoren für das Auftreten einer Osteonekrose (z.B. Strahlentherapie, Gabe von Glukokortikoiden) und eine gleichzeitige oder frühere Behandlung mit Bisphosphonaten erschwert.

Insgesamt gingen 2.011 Meldungen über Verdachtsfälle zu Nebenwirkungen im PEI ein, die zwischen September 2006 und Februar 2011 in Deutschland unter Bevacizumab-Therapie auftraten. Hierbei wurde in fünf Fällen über Kiefernekrosen berichtet, dies entspricht in etwa 0,3 Prozent aller Meldungen zu Bevacizumab. Daneben wurden drei weitere Verdachtsfälle mit Knochennekrosen außerhalb des Kiefers berichtet, die aufgrund unzureichender Informationslage nicht in die Diskussion einbezogen werden konnten. Nur in einem dieser Fälle wurde angegeben, dass eine gleichzeitige Bisphosphonatgabe erfolgte. Alle Patienten hatten aufgrund der (metastasierenden) Tumorerkrankung und der zeitgleichen Chemotherapie ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Kiefernekrosen. In der Literatur gibt es Hinweise, dass bei Behandlung mit Bevacizumab und dem VEGF-Inhibitor Sunitinib⁸ auch ohne gleichzeitige Gabe von Bisphosphonaten Knochennekrosen auftreten.^{6,9,10,11}

Es wird darauf hingewiesen, dass Zahnextraktionen, Versorgung mit Zahnimplantaten oder chirurgische Eingriffe am Kieferknochen unter einer Therapie mit Bevacizumab, Sunitinib oder Bisphosphonaten bei Tumorkranken mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Kiefernekrosen verbunden sind. Als Risikominimierungsmaßnahme sollten, wenn möglich, solche Eingriffe vor der Behandlung mit den genannten Wirkstoffen durchgeführt werden. Bei Frakturen sollte berücksichtigt werden, dass diese auch durch Nekrosen, verursacht durch die Behandlung mit Bevacizumab, bedingt sein könnten.

REFERENZEN

1. Sicherheitsinformation vom 02.02.2011 zu Avastin® (Bevacizumab); www.pei.de/rhb
2. Folkman J: Tumor angiogenesis: therapeutic implications. 1971;285(21):1182-1186
3. Rote-Hand-Brief vom 07.05.2007 zu Avastin® (Bevacizumab); www.pei.de/rhb
4. Mailliez A et al.: Nasal septum perforation: a side effect of bevacizumab chemotherapy in breast cancer patients. Br J Cancer. 2010;103(6):772-775
5. Woo SB et al.: Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Ann Intern Med. 2006;144(10):753-761
6. Dickinson M et al.: Osteonecrosis of the jaw complicating bisphosphonate treatment for bone disease in multiple myeloma: an overview with recommendations for prevention and treatment. Intern Med J. 2009;39(5):304-316
7. Rote-Hand-Brief vom 30.11.2010 zu Avastin® (Bevacizumab); www.pei.de/rhb
8. Koch FP et al.: Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. Oral Maxillofac Surg. 2011;15(1):63-66
9. Guarneri V et al.: Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010;120(1):181-188
10. Greuter S et al.: Bevacizumab-associated osteonecrosis of the jaw. Ann Oncol. 2008;19(12):2091-2092
11. Estiló CL et al.: Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. J Clin Oncol. 2008;26(24):4037-4038
12. Ranpura V et al.: Treatment-Related Mortality With Bevacizumab in Cancer Patients: A Meta-analysis. JAMA. 2011;305(5):487-494
13. Choueiri TK et al.: Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. J Clin Oncol. 2011;29(6):632-638

KÜRZLICH VERÖFFENTLICHTE METAANALYSEN ZU NEBENWIRKUNGEN VON AVASTIN®

Tödliche Nebenwirkungen durch Bevacizumab

In der im US-amerikanischen Ärzteblatt JAMA erschienenen Metaanalyse wurden tödlich verlaufende unerwünschte Ereignisse (FAEs, fatal adverse events) unter Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapeutika oder Biologika im Vergleich zur Monochemotherapie bei insgesamt 10.217 Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren aus 16 randomisierten klinischen Studien ausgewertet.¹² Es konnte gezeigt werden, dass die Rate tödlicher unerwünschter Ereignisse nach Bevacizumab plus Chemotherapie im niedrigen Prozentbereich angesiedelt war (2,5 %). Sie lag jedoch signifikant höher als nach Monochemotherapie (1,7 %). In der Metaanalyse war das erhöhte Risiko für FAEs unter Bevacizumab mit der begleitenden Chemotherapie assoziiert. Die häufigsten tödlichen Komplikationen waren Blutungen (23,5 %), Neutropenie (12,2 %) und Perforationen des Gastrointestinaltrakts (7,1 %).

Bevacizumab und Herzinsuffizienz

Eine weitere kürzlich veröffentlichte Metaanalyse von publizierten klinischen Studien mit insgesamt 3.784 Patientinnen mit Brustkrebs wies auf ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Herzinsuffizienz unter der Behandlung mit Bevacizumab plus Chemotherapie versus Chemotherapie hin (1,6 % versus 0,4 %).¹³ Ärzte sollten sich dieser möglichen schwerwiegenden Nebenwirkung bewusst sein und Patientinnen hinsichtlich klinischer Symptome einer Herzinsuffizienz überwachen, um zeitnah eine entsprechende Therapie einleiten zu können.

FAZIT

Bevacizumab inhibiert die Angiogenese, vermindert die Tumervaskularisierung und hemmt damit das Tumorwachstum. VEGF-Rezeptoren sind in vielen Geweben vorhanden, sodass auch schwerwiegende, zum Teil lebensbedrohliche unerwünschte Reaktionen auftreten, wie zum Beispiel Perforationen und Fistelbildungen. Diese können auch Organe betreffen, die nicht vom Tumor befallen sind. Weitere bedeutsame Nebenwirkungen sind Wundheilungsstörungen, Hypertonie, arterielle und venöse Thrombembolie, Blutungen, einschließlich Lungenbluten und Bluthusten bei nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, Herzinsuffizienz, Neutropenie und Infektionen, Überempfindlichkeitsreaktionen und das reversible posteriore Leukenzephalopathiesyndrom. Von entscheidender Bedeutung ist es, diese Komplikationen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Bei der individuellen Therapieentscheidung sollten die genannten unerwünschten Reaktionen und hier insbesondere auch solche wie Kiefernekrosen, die die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen können, berücksichtigt werden. Ärzte werden gebeten, Verdachtsfälle von Nebenwirkungen entsprechend der berufsrechtlichen Verpflichtungen zu melden.

// Besondere Meldeverpflichtungen für Impfnebenwirkungen //

Interview mit Dr. Brigitte Keller-Stanislawski, Abteilungsleiterin Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) sowie u.a. Mitglied des Globalen Beratenden Ausschusses für Impfstoffsicherheit der WHO (GACVS) und Mitglied der Arbeitsgruppen für Impfstoffe und Pharmakovigilanz des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA.

► *In Deutschland bestehen seit Inkrafttreten des Infektionsschutzgesetzes (IfSG, vorher Bundesseuchengesetz) im Januar 2001 gesetzliche Meldeverpflichtungen für Ärzte und Heilpraktiker über Verdachtsfälle von Impfkomplicationen. Diese Meldungen müssen an das zuständige Gesundheitsamt erfolgen. Angehörige der Heilberufe haben ohnehin schon berufsrechtliche Verpflichtungen zur Meldung von Arzneimittelnebenwirkungen an die Arzneimittelkommission der jeweiligen Landesorganisation (siehe auch Bulletin 4/2010, S. 18 ff.). Warum wurde für Impfstoffe diese zusätzliche Regelung getroffen?*

B. Keller-Stanislawski: Da viele Impfungen neben dem individuellen Gesundheitsschutz auch im Interesse der gesamten Bevölkerung stehen, werden auftretende Komplikationen im Rahmen von staatlichen Versorgungsleistungen entschädigt. Bei einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung soll das Gesundheitsamt einerseits den Impfling beraten und andererseits zeitnah Daten zum Zusammenhang zwischen Impfung und aufgetretener Gesundheitsstörung erheben. Die Erfahrungen aus der Vergangenheit haben gezeigt, dass Anträge auf Impfschadensanerkennung zum Teil erst mehrere Jahre nach Beginn der Erkrankung und der erfolgten Impfung gestellt wurden. Die Datenlage war somit lückenhaft und die Begutachtung schwierig.

► *Was soll mit dieser Verpflichtung nach IfSG erreicht werden?*

B. Keller-Stanislawski: Die Meldungen zu Verdachtsfällen von Impfkomplicationen sind vom Gesundheitsamt dem PEI zu melden. Dieses nutzt die Daten im Rahmen der Pharmakovigilanz. Dabei ist zu beachten, dass an die Sicherheit von Impfstoffen insgesamt höhere Anforderungen gestellt werden als etwa an Arzneimittel zur Behandlung schwer erkrankter Personen, denn Schutzimpfungen werden zumeist bei gesunden Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern zur Prophylaxe eingesetzt. Impfstoffe sind, wie alle anderen wirksamen Arzneimittel auch, aber nicht völlig frei von Nebenwirkungen. Schwere Erkrankungen durch eine Impfung sind meist sehr seltene Ereignisse, die gleichwohl erfasst und bewertet werden müssen. Mit der Verpflichtung soll die Erfassung und Bewertung auch seltener Ereignisse sichergestellt werden.

► *Welche Rolle spielt hierbei das Paul-Ehrlich-Institut?*

B. Keller-Stanislawski: Das Bundesministerium für Gesundheit hat festgelegt, dass Verdachtsfälle von Impfkomplicationen nicht nur für die individuelle Beurteilung eines möglichen Impfschadens erfasst, sondern auch vom Paul-Ehrlich-Institut als Bundesoberbehörde für die Bewertung der Arzneimittelsicherheit genutzt werden sollen. Daher erhalten wir diese Meldungen vom Gesundheitsamt pseudonymisiert.

- *Das bedeutet, dass Sie in der Regel die Meldungen zu Verdachtsfällen von Impfkomplicationen von den Gesundheitsämtern erhalten?*

B. Keller-Stanislawski: Nein, die Mehrzahl der Meldungen erhalten wir vom Inhaber der Zulassung, das heißt, mehrheitlich melden Ärzte offenbar nicht den Gesundheitsämtern, sondern der pharmazeutischen Industrie. Der gesetzlich vorgeschriebene Meldeweg nach dem Infektionsschutzgesetz ist offenbar vielen Ärzten nicht bekannt.

- *Eine Impfkomplication ist eine über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehende Reaktion im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung. Was genau ist unter dem „üblichen Ausmaß“ einer Impfreaktion zu verstehen?*

B. Keller-Stanislawski: Die Ständige Impfkommission ist nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) beauftragt zu definieren, was eine Impfkomplication eigentlich ist. Sie hat es nicht positiv, sondern negativ definiert, indem sie beschrieben hat, welche Reaktionen nach Impfung nicht meldepflichtig sind. Dies sind alle die Reaktionen, die als normale Reaktionen des Immunsystems zu bewerten sind wie leichtes Fieber und Lokalreaktionen, die keiner Intervention bedürfen. Bei Lebendimpfstoffen ist eine normale Impfreaktion auch die sogenannte Impferkrankung, das heißt, das attenuierte Virus löst einen leichten Verlauf der Infektionskrankheit aus. Alle anderen unerwünschten Reaktionen nach Impfungen, die nicht evident auf eine andere Ursache zurückzuführen sind, sollen gemeldet werden.

- *Wie ist der zeitliche Zusammenhang definiert beziehungsweise begrenzt?*

B. Keller-Stanislawski: Der zeitliche Zusammenhang ist überhaupt nicht begrenzt, da auch mögliche Spätfolgen erfasst werden sollen.

- *Die bürokratische Belastung niedergelassener Ärzte ist ohnehin schon enorm. Wie groß ist der Aufwand für den Arzt, seinen Verpflichtungen nachzukommen?*

B. Keller-Stanislawski: Um den Aufwand zu begrenzen, ist ein Meldeformular entwickelt worden, das Muster kann bei uns auf der Homepage heruntergeladen werden. Natürlich ist es trotzdem ein gewisser Aufwand, aber letztendlich hilft der Arzt beziehungsweise der Heilpraktiker damit seinem Patienten.

- *Wie arbeiten die beteiligten Behörden zusammen? Führen alle Wege zum PEI und zu einer Bewertung?*

B. Keller-Stanislawski: Ja, der pharmazeutische Unternehmer beziehungsweise der Zulassungsinhaber ist nach dem Arzneimittelgesetz und die Gesundheitsämter sind nach dem Infektionsschutzgesetz verpflichtet, dem PEI zu melden. Umgekehrt stellen wir die Meldungen, die wir über das Gesundheitsamt erhalten, dem pharmazeutischen Unternehmer auch wieder in pseudonymisierter Form zur Verfügung, denn er ist schließlich verantwortlich für sein Produkt, also muss er auch Kenntnis über vermeintliche Nebenwirkungen haben.

- *Bleibt die berufsrechtliche Meldeverpflichtung an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) in Berlin bestehen? Muss ein Arzt also doppelt melden?*

B. Keller-Stanislawski: Die Meldeverpflichtung nach Berufsordnung an die AkdÄ besteht auch für Impfstoffe. Dies ist aber insofern nicht mit einem großen Aufwand verbunden, als wir das Meldeformular mit der AkdÄ abgestimmt haben. Somit kann der Arzt eine Kopie des Formulars, das er ans Gesundheitsamt schickt – mit pseudonymisierten Angaben zum Patienten – an die AkdÄ schicken.

► *Was geschieht mit einem gemeldeten Verdachtsfall im PEI?*

B. Keller-Stanislawski: Der Verdachtsfall wird in einer Datenbank erfasst und von einem Arzt hinsichtlich des möglichen ursächlichen Zusammenhangs bewertet. Zudem werden die erfassten Fälle zur Detektion von Risikosignalen verwendet. Wir nutzen dazu sowohl die individuelle Fallbewertung als auch statistische Methoden. Wurde ein Signal detektiert und verifiziert, wird es zumeist mit anderen Methoden, zum Beispiel klinischen Prüfungen oder epidemiologischen Studien, untersucht. Dabei arbeiten wir eng mit den EU-Schwesterbehörden und der europäischen Arzneimittelagentur zusammen.

► *Wie wichtig sind Meldungen von Verdachtsfällen von Impfkomplicationen?*

B. Keller-Stanislawski: Viele neue Arzneimittelerisiken werden erstmals im Rahmen der sogenannten passiven Surveillance, also der Meldung eines Verdachtsfalles einer unerwünschten Reaktion erkannt. Manchmal ist eine einzige Meldung sogar richtungsweisend. Das habe ich in meiner Berufserfahrung hier im PEI in der Tat schon mehrfach erlebt, das heißt, Meldungen zu Verdachtsfällen von Impfkomplicationen sind für die Beurteilung der Sicherheit der Impfstoffe essenziell.

► *Was wird vorausschauend getan, um die Sicherheit und die Wirksamkeit von Impfstoffen auch nach der Zulassung weiter zu untersuchen?*

B. Keller-Stanislawski: Ein wichtiger Schritt war sicherlich 2005 die Einführung eines neuen Konzepts in der Pharmakovigilanz, nämlich die Einführung der Risikomanagementpläne als Teil der Zulassung. Ziel ist es, proaktiv die Sicherheit eines Arzneimittels zu untersuchen. Das bedeutet, nach der Zulassung werden unter Umständen weitere Studien zur Sicherheit in bestimmten Populationen durchgeführt und potenzielle Risiken untersucht. Bei einzelnen Impfstoffen wird zusätzlich auch noch die Dauer des Impfschutzes beziehungsweise der Immunität untersucht.

► *Was ist aus Ihrer Sicht noch zu verbessern?*

B. Keller-Stanislawski: Wir möchten noch weiter die Kommunikation über Verdachtsfälle zu Impfkomplicationen zwischen den Gesundheitsämtern und dem PEI verbessern. Dazu soll in Zukunft ein jährlich erscheinender Bericht zu allen gemeldeten Impfkomplicationen beitragen. Ich persönlich finde außerdem wichtig, in der EU die bestehenden Kapazitäten bezüglich der Untersuchung zur Sicherheit von Impfstoffen zu vernetzen, um herstellerunabhängige Studien durchzuführen. Dies ist aus meiner Sicht wichtig, um das Vertrauen der Bevölkerung in Impfungen zu stärken.



Dr. Brigitte Keller-Stanislawski

Die Fragen stellte Dr. Corinna Volz-Zang.

// Erhöhtes Narkolepsierisiko durch H1N1v-Impfung (Pandemrix®)? //

D. OBERLE

B. KELLER-
STANISLAWSKI

(PEI)

Im August vergangenen Jahres berichtete die schwedische Arzneimittelbehörde über Fälle von Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung gegen die pandemische Grippe (Pandemrix®). Parallel wurden finnische Forscher auf eine ungewöhnlich hohe Zahl von Narkolepsiefällen im Jahr 2010 bei Kindern und Jugendlichen im Alter von vier bis 19 Jahren aufmerksam. Im Februar 2011 hat die zuständige finnische Gesundheitsbehörde THL den Zwischenbericht einer Kohortenstudie veröffentlicht. Danach ist die Pandemrix®-Impfung in Finnland, neben möglicherweise anderen Faktoren, mit einem neunfach erhöhten Risiko für Narkolepsie assoziiert. Am 29. März 2011 hat auch die schwedische Arzneimittelbehörde Läkemedelsverket Daten einer Kohortenstudie veröffentlicht, wonach die Pandemrix®-Impfung in Schweden mit einem vierfach erhöhten Risiko für Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren verbunden ist. Der vorliegende Beitrag fasst den aktuellen Kenntnisstand zusammen und beschreibt das Studiendesign einer deutschlandweiten epidemiologischen Studie, in der der Frage eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Pandemrix®-Impfung und dem Auftreten von Narkolepsie nachgegangen werden soll. Die Studie wird vom Paul-Ehrlich-Institut und der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin durchgeführt.

HINTERGRUND

Symptomatik und Inzidenz

Die Narkolepsie ist eine seltene Schlaf-Wach-Störung, die durch die Kernsymptome Tagesschläfrigkeit und Kataplexien (plötzlicher Verlust des Muskeltonus durch starke Gefühle) gekennzeichnet ist. Üblicherweise betrifft die Erkrankung 26 bis 50 von 100.000 Menschen. Eine 2002 durchgeführte prospektive Multicenterstudie der AG Pädiatrie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) und der Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland, ESPED^{1,2}, hat in Deutschland eine Inzidenz für Narkolepsie von 0,12 pro 100.000 Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren pro Jahr ermittelt, wobei möglicherweise nicht alle Fälle erfasst wurden. Aus der Inzidenz lässt sich eine Prävalenz von Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen von zwei bis drei pro 100.000 abschätzen.

Mögliche Ursachen der Narkolepsie

Die Ursache der Erkrankung ist ungeklärt. In wenigen Fällen tritt Narkolepsie nach Schädigungen bestimmter Hirnregionen (Hirnstamm und Diencephalon) auf. Es werden multifaktorielle Ursachen mit Störungen im cholinergen und noradrenergen System sowie eine Verminderung hypocretinhaltiger Neurone im dorsolateralen Hypothalamus angenommen. 98 Prozent der kaukasischen Narkolepsiepatienten haben den HLA-DRB1*1501-DQB1*0602-Typ. In der Normalbevölkerung beträgt der Anteil 25 bis 35 Prozent.³ Dieser HLA-Typ weist damit eine hohe Sensitivität, jedoch geringe Spezifität auf. Eine genomweite Assoziationsstudie lässt weitere genetische Polymorphismen vermuten.⁴ In jüngerer Zeit werden neben anderen Faktoren auch vermehrt Autoimmunprozesse als Ursachen diskutiert.⁵⁻⁷

PANDEMRIX® UND NARKOLEPSIE

Mit der Information der schwedischen Arzneimittelbehörde Läkemedelsverket am 18. August 2010 über Fälle einer Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen im zeitlichen Zusammenhang mit der Pandemrix®-Impfung wurde erstmals die Aufmerksamkeit auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Impfung und Narkolepsie gelenkt. Derzeit werden weitere Meldungen von Verdachtsfällen einer Narkolepsie in Schweden untersucht.

Zwischen Oktober 2010 und Mitte März 2011 erhielt das Paul-Ehrlich-Institut 13 Meldungen von Narkolepsie-Verdachtsfällen (acht weibliche und fünf männliche Patienten) aus Deutschland in zeitlichem Zusammenhang mit der Pandemrix®-Impfung. Betroffen sind elf Kinder und Jugendliche im Alter von acht bis 17 Jahren und zwei Erwachsene. Die ersten Symptome der Erkrankung waren im Mittel 62 Tage nach der Impfung aufgetreten (Minimum vier Tage, Maximum 139 Tage). Zur Sicherung der Diagnose Narkolepsie sind bei einem Teil der Patienten noch weitere Untersuchungen erforderlich. Bei zwei Patienten wurde gesteigerte Tagesmüdigkeit bereits vor der Impfung beobachtet.

Das finnische Gesundheitsinstitut THL (National Institute for Public Health and Welfare) hat kürzlich die Zwischenergebnisse einer Kohortenstudie veröffentlicht.⁸ Danach ist die H1N1v-Impfung in Finnland, wo ausschließlich mit Pandemrix® geimpft wurde, neben möglicherweise anderen, bisher unbekannten Faktoren, mit einem neunfach erhöhten Risiko für Narkolepsie assoziiert. Wenngleich eine systematische Verzerrung der Ergebnisse nicht ganz auszuschließen ist (zum Beispiel Bewertung der Fälle durch Behandler), so lassen sich die Ergebnisse jedoch nicht gänzlich dadurch erklären. Inzwischen hat auch die schwedische Arzneimittelbehörde Läkemedelsverket Daten einer Kohortenstudie veröffentlicht, wonach die Pandemrix®-Impfung in Schweden mit einem vierfach erhöhten Risiko für Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren verbunden ist⁹. Dies bedeutet, dass pro 100.000 geimpften Kindern drei Fälle von Narkolepsie und Jugendlichen aufgetreten sind. Die schwedischen Daten bestätigen die finnischen Daten, wenngleich das Risiko in der schwedischen Studie niedriger war. Auffallend ist, dass in Finnland und Schweden offenbar nur Kinder und Jugendliche unter 20 Jahren betroffen sind.

Zwar sind inzwischen weltweit Verdachtsfälle berichtet worden, allerdings ist die Melderate in anderen Ländern, darunter auch Deutschland, deutlich niedriger als in Finnland und Schweden. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur EMA stellte im Februar 2011 daher fest, dass bis zu diesem Zeitpunkt kein kausaler Zusammenhang zwischen Narkolepsie und H1N1v-Impfung gefunden wurde. Der CHMP weist allerdings auch darauf hin, dass weitere Daten erwartet werden, die eine umfassendere Bewertung erlauben. Mit einer großen deutschlandweiten multizentrischen Studie unter Beteiligung des PEI und der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) soll ein möglicher Zusammenhang untersucht werden.

EPIDEMIOLOGISCHE STUDIE

Das PEI nimmt die in Deutschland gemeldeten Verdachtsfälle einer Narkolepsie im zeitlichen Zusammenhang mit der Pandemrix®-Impfung zum Anlass, gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin eine Studie zur möglichen Assoziation zwischen der H1N1v-Impfung und dem Auftreten einer Narkolepsie durchzuführen. Das Studiendesign entspricht dem der vom European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)¹⁰ geförderten multinationalen Studie zur Assoziation zwischen Infektionen, Impfungen und Narkolepsie, die vom VAESCO-Konsortium¹¹ koordiniert wird, was Vergleiche zwischen den einzelnen europäischen Ländern ermöglicht.

REFERENZEN

1. Berner R et al.: Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED). Monatsschr Kinderheilk. 2004;152:77-79
2. Handwerker G: Narkolepsie im Kindes- und Jugendalter. Monatsschr Kinderheilk. 2005; 2:153 www.dng-ev.de/artikel/literatur/resources/narkolepsie_bei_kindern.pdf
3. AWMF-Leitlinie: Narkolepsie. Leitlinien-Register Nr. 030/056, Stand 01.10.2008; <http://leitlinien.net>
4. Kawashima M et al.: Genomewide Association Analysis of Human Narcolepsy and a New Resistance Gene. Am J Hum Genet. 2006; 79(2): 252–263 www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1559501
5. Smith AJ et al.: A functional autoantibody in narcolepsy. Lancet. 2004;364(9451):2122-2124
6. Fontana A: Narcolepsy: autoimmunity, effector T cell activation due to infection, or T cell independent, major histocompatibility complex class II induced neuronal loss? Brain. 2010;133(Pt 5):1300-1311
7. Longstreth WT et al.: The Epidemiology of Narcolepsy. Sleep. 2007;30:13-26
8. Pressemitteilung des National Institute for Health and Welfare vom 01.02.2011: Increased risk of narcolepsy observed among children and adolescents vaccinated with Pandemrix®
9. Mitteilung der Schwedischen Arzneimittelagentur Läkemedelsverket vom 29.03.2011; www.lakemedelsverket.se
10. <http://ecdc.europa.eu>
11. <http://vaesco.net>

Der erste Teil ist eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie. Darin wird eine Stichprobe sicher Erkrankter identifiziert (Fälle). Diese wird zur Optimierung der Power meist einer höheren Zahl von Vergleichspersonen ohne Erkrankung (Kontrollen) gegenübergestellt. Bei beiden Gruppen wird im Nachhinein (retrospektiv) erhoben, ob in der Vergangenheit eine Exposition gegenüber dem untersuchten potenziellen Risikofaktor vorlag. Das Verhältnis von Exponierten zu Nichtexponierten bei Fällen und Kontrollen kann in einer sogenannten Vierfeldertafel dargestellt werden.

In Kohortenstudien dient das Relative Risiko (RR) als Maß für die Stärke eines Zusammenhangs zwischen einer Erkrankung und einem Einflussfaktor. Die Fall-Kontroll-Studie erlaubt eine solche Berechnung nicht. Um die Stärke des Zusammenhangs zwischen einer Erkrankung und einem Einflussfaktor zu schätzen, kann in Fall-Kontroll-Studien bei seltenen Erkrankungen durch die gute Übereinstimmung zwischen RR und Odds Ratio (OR) ersatzweise auf die Berechnung des OR zurückgegriffen werden.

Als Störfaktoren oder Confounder werden Variablen (neben Exposition und Erkrankung) bezeichnet, die bei Exponierten und Nichtexponierten unterschiedlich verteilt sind; gleichzeitig sind sie Prädiktoren für die Erkrankung. Confounder verzerren den Zusammenhang zwischen Exposition und Erkrankung. In der Regel gibt es nicht nur einen Störfaktor für eine Beziehung zwischen Exposition und Erkrankung, sondern mehrere.

Daher wird in der Analyse mithilfe einer logistischen Regression für alle Confounder gleichzeitig adjustiert. Ist das adjustierte OR signifikant erhöht oder erniedrigt, kann man von einem Zusammenhang sprechen und dessen Stärke quantifizieren. Damit lässt sich allerdings keine Ursache-Wirkungs-Beziehung nachweisen. Das Ziel von Fall-Kontroll-Studien besteht darin, Risiko- und protektive Faktoren für eine Erkrankung zu identifizieren.

Die zuständige Ethikkommission hat das positive Votum mit zusätzlichen Datenschutzauflagen verbunden, die unverzüglich implementiert wurden. Patienten, die im Zeitraum vom 1. April 2009 bis 1. Juli 2010 eine Narkolepsie entwickelten, sowie die behandelnden Ärzte/Schlaflabore werden im Rahmen der Studie um ihr Einverständnis zur Teilnahme gebeten.

Darüber hinaus wollen das PEI und die Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin im zweiten Teil der Studie aussagefähige Daten zur Inzidenz der Narkolepsie in verschiedenen Altersgruppen in den vergangenen vier Jahren untersuchen.

Das PEI bittet die deutschen Schlaflabore, die Hausärzte und die betroffenen Patienten um Mitarbeit bei der Studie zur möglichen Assoziation zwischen der H1N1v-Impfung und dem Auftreten einer Narkolepsie.

NEUES IN KÜRZE

HÄMOVIGILANZ-BERICHT 2009 ERSCHIENEN

Mit dem aktuell erschienenen Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2009 beginnt das Institut die jährliche Veröffentlichung der Hämovigilanzberichte, in denen die ausgewerteten Meldungen schwerwiegender Transfusionsreaktionen vorgestellt und den Meldungen aus den Jahren zuvor gegenübergestellt werden. Auf diese

Weise soll der aktuelle Sicherheitsstandard von Blutkomponenten transparent gemacht und der Nutzen von Maßnahmen zur Risikovorsorge dargestellt werden.

Die aktuelle PDF-Version kann auf der Homepage des Paul-Ehrlich-Instituts unter www.pei.de/haemovigilanzbericht abgerufen werden.

RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN FÜR CARDIOXANE® (DEXRAZOXAN) EINGELEITET

Das BfArM informiert im Rahmen eines Stufenplanverfahrens über die Einleitung eines Risikobewertungsverfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG. Cardioxane® wird zur Vorbeugung von kardiotoxischen Effekten eingesetzt, die durch Anwendung der Anthrazykline Doxorubicin und Epirubicin bei Patienten mit fortgeschrittener und/oder metastasierter Krebserkrankung verursacht werden können. Gegenstand der Bewertung ist ein mögliches Risiko für das Auftreten von akuter myeloischer Leukämie (AML), myelodysplastischem Syndrom (MDS) und soliden Tumoren bei pädiatrischen Patienten, die dexrazoxanhaltige Arzneimittel zur Vorbeugung anthrazyklininduzierter Kardiotoxizität erhielten. Ergebnisse randomisierter klinischer Studien und die derzeit publizierte Literatur deuten darauf hin, dass diese Arzneimittel mit einem dreifach erhöhten Risiko für Zweittumore, insbesondere AML und MDS assoziiert sein könnten.

www.bfarm.de --> Pharmakovigilanz --> Risikoinformationen > 28.01.2011

EMPFEHLUNG ZUM WIDERRUF DER ZULASSUNG VON BEVACIZUMAB (AVASTIN®) IN KOMBINATION MIT DOCETAXEL

Bevacizumab (Avastin®) ist in der EU unter anderem zur Erstlinienbehandlung von metastasierendem Brustkrebs in Kombination mit den Taxanen Paclitaxel (seit 03/2007) oder Docetaxel (seit 07/2009) zugelassen. Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (CHMP) hat

im Jahr 2010 eine Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für diese Zulassung vorgenommen (sog. Artikel-20-Verfahren gemäß der Verordnung 726/2004 EG). Dabei kommt er zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Kombination Bevacizumab

plus Paclitaxel nach wie vor positiv ist, für die Kombination Bevacizumab plus Docetaxel jedoch inzwischen nicht mehr als positiv eingeschätzt werden kann.

www.pei.de --> Informationen für Ärzte und Apotheker --> 02.02.2011

TOKEN-STUDIE – AUSWERTUNG ABGESCHLOSSEN

Die vom Robert Koch-Institut (RKI) durchgeführte TOKEN-Studie wurde mit dem Ziel gestartet, den möglichen Zusammenhang zwischen Impfungen (v. a. Sechsfachimpfungen) und ungeklärten, plötzlichen und unerwarteten Todesfällen (unexplained sudden unexpected deaths, uSUD) bei Kindern im zweiten bis 24. Lebensmonat zu untersuchen. Die inzwischen vorliegende Hauptauswertung der Studie, an deren Finanzierung sich das PEI beteiligt hat, zeigt, dass das Risiko für einen plötzlichen Tod für Kinder im zweiten bis 24. Lebensmonat innerhalb von einer Woche nach Sechsfachimpfung nicht erhöht war. Das RKI hat am 8. März 2011 u. a. eine deutsche Zusammenfassung und den Endbericht der TOKEN-Studie sowie Antworten des RKI auf häufig gestellte Fragen und Informationen zum Wissenschaftlichen Beirat der Studie veröffentlicht.

Die Dokumente können unter www.rki.de/token abgerufen werden.

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

23

30.03.2011 ROTE-HAND-BRIEF ZU VIVAGLOBIN® (normales Immunglobulin vom Menschen, subkutan)

CSL Behring GmbH informiert über die Aufnahme neuer Warnhinweise in die Fachinformation, nachdem seltene Fälle arterieller und venöser thromboembolischer Ereignisse (TEE) nach Anwendung von Vivaglobin® aufgetreten sind. Bei der Verschreibung von Vivaglobin® für Patienten mit bekannten Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse ist Vorsicht geboten. Bei Risikopatienten sollte eine alternative Therapie in Erwägung gezogen werden. Weiterhin ist sicherzustellen, dass keine Applikation in ein Gefäß erfolgt. Laboruntersuchungen zeigten prokoagulatorische Aktivitäten in Vivaglobin-chargen. Es werden nur noch Chargen mit geringer prokoagulatorischer Aktivität ausgeliefert.

LINK
ZUM BEITRAG

22.03.2011 RISIKOINFORMATION ZU TOPIRAMATHALTIGEN ARZNEIMITTELN

Das BfArM berichtet, dass aufgrund der Auswertung von Schwangerschaftsregistern jetzt auch in den USA, wie bereits zuvor bei den europäischen Zulassungen, in den Produktinformationen topiramathaltiger Arzneimittel auf das erhöhte Risiko des Auftretens von kongenitalen Fehlbildungen (z. B. Lippen-/Gaumenspalten) hingewiesen wird. Die europäischen Fachinformationen weisen bereits seit 2009 auf dieses Risiko hin und enthalten eine Einschränkung der Indikationsgebiete während der Schwangerschaft und die Empfehlung der Anwendung einer adäquaten Kontrazeption für Frauen im gebärfähigen Alter.

LINK
ZUM BEITRAG

17.03.2011 ROTE-HAND-BRIEF ZU TYGACIL® (TIGECYCLIN)

Pfizer Pharma GmbH informiert über die Einschränkung aller Anwendungsgebiete von Tygacil® aufgrund des Auftretens einer erhöhten Mortalität in klinischen Studien. Tygacil® sollte nur dann angewendet werden, wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass andere Antibiotika nicht geeignet sind.

LINK
ZUM BEITRAG

09.03.2011 ROTE-HAND-BRIEF ZU ZERIT® (STAVUDIN)

Bristol-Myers Squibb informiert die Fachkreise über die Einschränkung der Anwendungsgebiete von Zerit® aufgrund des potenziellen Auftretens von schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Laktatazidose, Lipoatrophie und peripheren Neuropathien. Aufgrund dieser Sicherheitsprobleme mit Stavudin bleibt das Nutzen-Risiko-Verhältnis nur für die ausgewählten Patienten positiv, für die keine geeigneten alternativen Therapieoptionen bestehen. Die Dauer der Behandlung mit Zerit® sollte auf den kürzestmöglichen Zeitraum begrenzt werden.

LINK
ZUM BEITRAG

23.02.2011 ROTE-HAND-BRIEF ZU LUCENTIS® (RANIBIZUMAB)

Novartis Pharma AG informiert die Fachkreise über drei Fälle einer bakteriellen Endophthalmitis, bei denen Chargen von Lucentis®-Packungen mit einer höheren Rate von blockierten Injektionskanülen zum Einsatz kamen. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Vorgang, eine defekte Kanüle auszutauschen, hierbei eine Rolle spielte, wird empfohlen, die Injektionskanülen aus Lucentis®-Packungen einzelner Chargen (im Rote-Hand-Brief aufgeführt) nicht zu verwenden. Die Lucentis®-Behandlung kann mit einer alternativen Injektionskanüle weiterhin durchgeführt werden.

LINK
ZUM BEITRAG

10.02.2011 ROTE-HAND-BRIEF ZU ANEMET 100 MG I.V.® (DOLASETRON)

Wegen des Risikos des Auftretens von Arrhythmien bei der intravenösen Gabe von Dolasetron bei Erwachsenen zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei zytostatischer Chemotherapie verzichtet Sanofi-Aventis Deutschland GmbH als eigenverantwortliche Vorsichtsmaßnahme auf diese Zulassung. Das Arzneimittel Anemet 100 mg i.v.® wird aus den Apotheken zurückgerufen. Die oralen Darreichungsformen sind nicht betroffen.

LINK
ZUM BEITRAG

07.02.2011 ROTE-HAND-BRIEF ZU VIGIL® (MODAFINIL)

Auf EU-Ebene wurde das Indikationsgebiet für Vigil® (Modafinil) auf Erwachsene mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit Narkolepsie einhergeht, eingeschränkt. Zusätzlich sind Sicherheitshinweise in Bezug auf bestimmte Patientengruppen sowie hinsichtlich der Risiken für das Auftreten von psychiatrischen Reaktionen, schweren Hautreaktionen und kardiovaskulären Nebenwirkungen zu beachten.

LINK
ZUM BEITRAG

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

27.01.2011 ROTE-HAND-BRIEF ZU OCTENISEPT® (OCTENIDINHYDROCHLORID, PHENOXYETHANOL)

Die Schülke & Mayr GmbH berichtet nach wie vor über Fälle von vermeidbaren ärztlichen Fehlanwendungen durch einen nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch und die Nichtbeachtung des entsprechenden Warnhinweises in der Fachinformation von Octenisept®. Wird Octenisept® unter Druck ins Gewebe eingebracht und ist ein Abfluss (z. B. Drainage oder Lasche) nicht gewährleistet, kann die verbleibende Präparatmenge zu Schwellungen und Gewebeschädigungen führen. Berichtet wurden entsprechende Fälle z. B. nach Spülungen von Abszessen unter Druck im gynäkologischen Bereich, aber auch nach Spülungen tiefer Gewebekanäle aufgrund von Stich- oder Bisswunden.

LINK
ZUM BEITRAG

26.01.2011 ROTE-HAND-BRIEF ZU DIANEAL®, EXTRANEAL®, NUTRINEAL® (PERITONEALDIALYSELÖSUNGEN)

Baxter Deutschland GmbH berichtet erneut (siehe Rote-Hand-Brief vom 17.12.2010) über das mögliche Vorkommen von Endotoxin in einigen Chargen der Peritonealdialyselösungen Dianeal®, Extraneal® und Nutrineal® und das dadurch bedingte erhöhte Risiko des Auftretens einer aseptischen Peritonitis. Die potenziell von dieser Problematik betroffenen Chargen bleiben aufgrund des anhaltenden Versorgungsengpasses weiterhin auf dem Markt.

LINK
ZUM BEITRAG

24.01.2011 ROTE-HAND-BRIEF ZU MULTAQ® (DRONEDARON)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH informiert über das Auftreten von Fällen von Leberschädigung unter Therapie mit Multaq®. Einige dieser Fälle traten kurz nach Behandlungsbeginn auf. In zwei Fällen wurde aufgrund eines akuten Leberversagens eine Lebertransplantation erforderlich. Bei Patienten, die mit Dronedaron behandelt werden, sollten regelmäßige Leberfunktionstests durchgeführt werden.

LINK
ZUM BEITRAG

21.01.2011 ROTE-HAND-BRIEF ZU CUBICIN® (DAPTOMYCIN)

Novartis Pharma GmbH berichtet über seltene, aber potenziell schwerwiegende Fallberichte von eosinophiler Pneumonie unter Daptomycin-Behandlung. Die Mehrzahl der Fälle trat nach mehr als zwei Behandlungswochen auf. Ärzte und Pflegepersonal sollten umgehend auf Anzeichen einer eosinophilen Pneumonie (Husten, Fieber und Dyspnoe) unter Daptomycin-Behandlung reagieren. Daptomycin sollte sofort abgesetzt und der Patient, sofern erforderlich, mit Kortikosteroiden behandelt werden. Daptomycin soll nicht erneut bei Patienten mit vermuteter oder bestätigter eosinophiler Pneumonie verabreicht werden. Bitte beachten Sie hierzu den Beitrag in dieser Ausgabe.

LINK
ZUM BEITRAG

13.01.2011 ROTE-HAND-BRIEF ZU VISTIDE® (CIDOFOVIR)

Gilead Sciences GmbH berichtet über ein erhöhtes Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen nach Off-Label-Anwendung von Vistide®. Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Vistide® bei anderen Erkrankungen als der CMV-Retinitis bei Erwachsenen mit AIDS und in einer anderen Anwendungsart als zur Infusion sind nicht belegt. Die Fachkreise werden aufgefordert, alle Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen in Zusammenhang mit Vistide® zu melden.

Bitte beachten Sie hierzu den Beitrag in dieser Ausgabe auf den Seiten 7–9.

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