

# BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

**INHALT** Ausgabe 2 | Juni 2011

## ARZNEIMITTEL IM BLICK

Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse – Anforderungen an die Produktinformationen	03
Laktazidoserisiko unter Metformin	06
Endothelin-Rezeptorantagonisten-assoziierte Hepatotoxizität	10
Erhöhtes Fieberkrampfisiko nach Masern-Mumps-Röteln-Varizellen-Impfung	14

## PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Einführung in die Grundlagen der Pharmakovigilanz (Teil III): Risikobewertungsverfahren in der Europäischen Union	17
--	----

## FORSCHUNG

Untersuchungen zur Thrombogenität von therapeutischen Immunglobulinen	22
---	----

## NEUES IN KÜRZE

Meldungen aus BfArM und PEI	26
-----------------------------	----

## AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	28
--	----

### 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 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](http://www.bfarm.de) und [www.pei.de](http://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](mailto:Christian.Behles@bfarm.de)

Dr. Walburga Lütkehermölle,  
Pharmakovigilanz BfArM

Dr. Corinna Volz-Zang, Pressestelle PEI

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

Mail: [Corinna.Volz-Zang@pei.de](mailto: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](mailto: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](http://www.pei.de/bulletin-sicherheit)) oder unter [presse@bfarm.de](mailto: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](http://www.akdae.de), Arzneimittelkommission Zahnärzte – AKZ: [www.bzaek.de](http://www.bzaek.de) bzw. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker – AMK: [www.abda-amk.de](http://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](http://www.bfarm.de/UAW-Meldebogen)

[www.pei.de/meldeformulare-human](http://www.pei.de/meldeformulare-human)

## // Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse – Anforderungen an die Produktinformationen //

W. FISCHER-BARTH

B. SACHS

(BfArM)

**Die schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse sind potenziell lebensbedrohliche Krankheitsbilder, deren Prognose von der frühzeitigen Diagnose und dem Zeitpunkt des Absetzens des auslösenden Arzneimittels bestimmt wird. Für 14 Wirkstoffe wurde ein eindeutig erhöhtes Risiko des Auftretens dieser Hautreaktionen identifiziert. Da dieses Risiko in den Produktinformationen dieser Wirkstoffe in den EU-Mitgliedsstaaten nicht einheitlich und zum Teil nicht adäquat beschrieben ist, wurden auf europäischer Ebene einheitliche Kernaussagen für die entsprechenden Produktinformationen erarbeitet.**

### SCHWERE ARZNEIMITTELREAKTIONEN DER HAUT

Zu den schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen zählen das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und die toxisch epidermale Nekrolyse (TEN). Diese potenziell lebensbedrohlichen Erkrankungen sind initial durch großflächige Rötungen gekennzeichnet, die in eine teilweise ausgedehnte Blasenbildung und eine Ablösung der Epidermis übergehen.

Die Abgrenzung zwischen SJS und TEN erfolgt auf Grundlage des Umfanges der Hautbeteiligung (SJS < 10 %; TEN mit Maculae > 30 % der Körperoberfläche); zwischen beiden Krankheitsbildern wurde zusätzlich eine Übergangsform (10 bis 30 % der Körperoberfläche) definiert.<sup>1</sup> Während die Letalität für SJS-Patienten etwa sechs Prozent beträgt, liegt sie bei TEN-Patienten bei etwa 45 Prozent.<sup>2</sup>

Häufig gehen den Hautreaktionen grippeähnliche Symptome voraus. Bei der Mehrzahl der Patienten sind auch die Schleimhäute (Mund, Lippen, Genitale, Conjunctivae) betroffen.

### ERFASSUNG SCHWERER HAUTREAKTIONEN

Auf internationaler Ebene erfasst und bewertet eine Expertengruppe seit den 1990er Jahren schwere Hautreaktionen. Dies geschieht seit 2003 in einem multinationalen Register namens European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions (RegiSCAR), an dem derzeit Österreich, Frankreich, Italien, die Niederlande, Großbritannien und Deutschland beteiligt sind. Bereits zuvor erfolgte die Erfassung schwerer Hautreaktionen mittels multinationaler Fallkontrollstudien (SCAR 1989–1995 und EuroSCAR 1997–2001). In Deutschland ist das Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh) an der Hautklinik der Universität Freiburg an RegiSCAR beteiligt.

Auf Grundlage der erfassten Daten konnten 14 Wirkstoffe identifiziert werden, deren Anwendung mit einem hohen Risiko für das Auftreten schwerer Hautreaktionen assoziiert sind:<sup>3,4</sup>

- Allopurinol
- Nevirapin
- Antiepileptika (chemisch heterogen): Carbamazepin, Lamotrigin, Phenobarbital, Phenytoin
- Sulfonamide: Sulfamethoxazol, Sulfasalazin, Sulfadiazin, Sulfafurazol, Sulfadoxin
- Oxicame: Meloxicam, Piroxicam, Tenoxicam



**Abbildungen 1 und 2:**  
**Klinisches Erscheinungsbild bei SJS/TEN**

Quelle Abbildung 1:  
 Sandra Thoney, Dermatlas; [www.dermatlas.org](http://www.dermatlas.org)

Quelle Abbildung 2:  
 Bernard Cohen, Dermatlas; [www.dermatlas.org](http://www.dermatlas.org)

### **THERAPIE**

Eine kausale Therapie der schweren Hautreaktionen ist bislang nicht verfügbar. Die Prognose dieser Krankheitsbilder wird vom Zeitpunkt des Absetzens des auslösenden Arzneimittels bestimmt.<sup>5</sup> Deshalb sind eine frühzeitige Diagnosestellung und das sofortige Absetzen aller verdächtigen Arzneimittel essenziell für die Verbesserung der Prognose schwerer Hautreaktionen. Eine umfassende Risikoaufklärung durch eine adäquate Darstellung des Risikos und die Gabe von Handlungsempfehlungen für Ärzte und Patienten in den Produktinformationen ist hierfür Grundvoraussetzung.

### **ANFORDERUNGEN AN DIE PRODUKTINFORMATIONEN**

In einer vom RegiSCAR durchgeführten Studie zeigte sich, dass die europäischen Produktinformationen der Hochrisiko-Arzneimittel das Risiko des Auftretens schwerer Hautreaktionen nicht einheitlich, unzureichend oder in Einzelfällen gar nicht ausweisen.<sup>6</sup> Diese Ergebnisse waren für die Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP) des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) Anlass, unter deutscher Federführung einen für alle Mitgliedstaaten einheitlichen Vorschlag für das Labeling schwerer Hautreaktionen in den Produktinformationen der Hochrisiko-Wirkstoffe zu erarbeiten.

Bei den Textvorschlägen handelt es sich um Kernaussagen, die als Mindestanforderung in allen Produktinformationen enthalten sein sollen:

#### **Warnhinweise**

- Darstellung von Symptomen und Verlauf der Hautreaktionen
- Hinweis, dass das höchste Risiko für das Auftreten schwerer Hautreaktionen in den ersten Wochen der Therapie besteht

- Handlungsempfehlungen
  - engmaschige Überwachung bzw. Beobachtung des Patienten zwecks frühzeitiger Diagnosestellung
  - sofortiges Absetzen aller verdächtigen Arzneimittel, sofortige Konsultation des Arztes (in Gebrauchsinformation)
  - Vermeidung einer Reexposition

### Nebenwirkungen

- Schwere Hautreaktionen: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)  
Häufigkeit: sehr selten

Diese Kernaussagen können bei Bedarf auf nationaler Ebene ergänzt werden. So können zum Beispiel Angaben zum Zeitraum des Auftretens nach Therapiebeginn stoffbezogen präzisiert werden, wenn entsprechende Daten verfügbar sind. Für Antiepileptika kann ein zusätzlicher Warnhinweis bezüglich des Auftretens epileptischer Anfälle nach Absetzen des Arzneimittels ergänzt werden.

Die Textvorschläge wird die PhVWP voraussichtlich in den nächsten Monaten verabschieden. Mit der Implementierung dieser einheitlichen Kernaussagen in die Fach- und Gebrauchsinformationen der Hochrisiko-Substanzen in allen Mitgliedsstaaten soll dem Risiko schwerer Hautreaktionen adäquat Rechnung getragen und damit ein Beitrag zur Erhöhung der Arzneimittelsicherheit geleistet werden.

### FAZIT

Es wurden 14 Wirkstoffe identifiziert, für die ein eindeutig erhöhtes Risiko für die Auslösung eines SJS oder einer TEN besteht. Für diese Substanzen hat die PhVWP einheitliche Kernaussagen für die Produktinformationen erarbeitet, die zu einer verbesserten Risikoinformation von Ärzten und Patienten und damit zur Risikominimierung beitragen sollen. Diese Kernaussagen sollen auf nationaler Ebene in allen Mitgliedstaaten in die Produktinformationen der Hochrisiko-Wirkstoffe aufgenommen werden.

### REFERENZEN

1. Mockenhaupt M: Severe drug induced skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;7:142-162
2. Mockenhaupt M: Schwere Arzneimittelreaktionen der Haut. *Hautarzt.* 2005;56:24-31
3. Roujeau JC et al.: Medication Use and the Risk of Stevens-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. *N Engl J Med.* 1995;333:1600-1607
4. Mockenhaupt M et al.: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol.* 2008;128:35-44
5. Garcia-Doval I et al.: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol.* 2000;136:323-327
6. Haddad C et al.: Stevens-Johnson Syndrome/Toxic epidermal necrolysis: Are prescribing physicians correctly informed on the risks? Poster, 4<sup>th</sup> Drug Hypersensitivity Meeting, Roma, April 2010

T. MEIER  
(BfArM)

## // Laktazidoserisiko unter Metformin //

Seit Langem ist bekannt, dass Metformin in seltenen Fällen Laktazidosen auslösen kann. Die Produktinformationen enthalten daher entsprechende Kontraindikationen und Warnhinweise, um das Risiko für Patienten, eine Laktazidose zu entwickeln, zu verringern. Dennoch bleibt die Laktazidose die häufigste Ursache der im Zusammenhang mit Metformin gemeldeten Todesfälle. Für die häufiger geforderte Einschränkung der Kontraindikationen gibt es aus Sicht der Arzneimittelsicherheit keine Basis.

### METFORMIN

Metformin gehört zu der Substanzklasse der Biguanide und ist seit Jahrzehnten auf dem deutschen Markt. Metformin ist derzeit das einzige Biguanid, das in der Diabetestherapie eingesetzt wird, nachdem aufgrund von laktazidosebedingten Todesfällen die Biguanide Phenformin und Buformin Ende der 70er Jahre/Anfang der 80er Jahre vom Markt genommen wurden. Metformin hat zwar ebenfalls das Potenzial, Laktazidosen auszulösen, allerdings wird dieses Risiko aufgrund seiner im Vergleich zu den anderen Biguaniden geringeren Lipophilie als niedriger eingeschätzt. Daher ist Metformin unter strengen Auflagen weiterhin zur Behandlung des Diabetes mellitus zugelassen.

Metformin ist indiziert bei Diabetes mellitus Typ 2. Der Wirkmechanismus von Metformin ist immer noch nicht vollständig aufgeklärt. Es ist aber anzunehmen, dass seine blutzuckersenkenden Eigenschaften auf der Hemmung der Glukoneogenese in der Leber, der Erhöhung der Insulinempfindlichkeit der Muskulatur und der Hemmung der intestinalen Glukoseresorption beruhen. Da Metformin keine Wirkung auf die Insulinausschüttung hat, kommt es unter Metformin nicht zu wirkstoffbedingten Hypoglykämien.

Durch seine Wirkung auf den Fettstoffwechsel und der daraus resultierenden Gewichtsabnahme ist es insbesondere zur Behandlung übergewichtiger Diabetespatienten geeignet.

### LAKTAZIDOSE

Bei einer Laktazidose handelt es sich um eine metabolische Azidose aufgrund eines Anstiegs des Laktatgehaltes im Blut. Eine Laktazidose entsteht, wenn bei Sauerstoffmangel Pyruvat anaerob verstärkt zu Laktat umgewandelt wird, anstatt aerob über die Atmungskette zu Kohlendioxid und Wasser abgebaut zu werden. Bei intakter Leber kann Laktat durch Glukoneogenese wieder zu Glukose aufgebaut werden. Ist die Glukoneogenese der Leber gestört, kann ein erhöhter Laktatspiegel nicht mehr kompensiert werden. So ist das Risiko für das Auftreten einer Laktazidose bei den Patienten erhöht, deren Erkrankung oder Zustand eine Gewebhypoxie verursachen können, beispielsweise bei Patienten nach Operationen, mit Lungenembolie oder Herzinsuffizienz. Die Anfangssymptome einer Laktazidose sind in der Regel unspezifisch. Sie bestehen aus abdominalen Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Müdigkeit, Unruhe, Fieber, Dyspnoe oder Kreislaufstörungen. Die Prognose ist schlecht. Nach einer Übersichtarbeit von Bailey et al. enden etwa 50 Prozent der Laktazidosefälle tödlich.<sup>1</sup>

### VORSICHTSMASSNAHMEN

Um das Risiko von Laktazidosen im Zusammenhang mit der Einnahme von Metformin zu reduzieren, enthalten die Produktinformationen von Metformin zahlreiche Risikohinweise. So ist Metformin bei Patienten mit folgenden Erkrankungen kontraindiziert:

- diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma
- Nierenversagen, Störung der Nierenfunktion (Kreatinin-clearance  $< 60$  ml/min) oder akute Zustände, die zu einer Störung der Nierenfunktion führen können wie Dehydratation, schwere Infektionen, Schock oder jodhaltige Kontrastmittel
- Erkrankungen, die zu einer Gewebehypoxie führen können wie kardiale oder respiratorische Insuffizienz, frischer Myokardinfarkt oder Schock
- Leberinsuffizienz, akute Alkoholintoxikation oder Alkoholismus

In der Fachinformation wird vor der Laktazidose gewarnt, auf die Symptome der Laktazidose hingewiesen und es werden Handlungsanweisungen gegeben, wie das Risiko gesenkt werden kann.

### LAKTAZIDOSEFÄLLE UNTER METFORMIN

Trotz des hohen Bekanntheitsgrades dieses Risikos und der umfangreichen Kontraindikationen und Warnungen in den Informationstexten gibt es immer noch laktazidosebedingte Todesfälle unter Metformin. Bei der Beurteilung des letzten periodischen Sicherheitsberichts (PSUR) des Metformin-Originators im Rahmen eines europäischen Bewertungsverfahrens fiel auf, dass eine Laktazidose mit 39 Prozent die häufigste Ursache der im Zusammenhang mit Metformin gemeldeten Todesfälle war. Die Rate der gemeldeten Laktazidosefälle blieb über die Jahre konstant und sank nicht, wie aufgrund der Warnungen in den Produktinformationen erwartet.

Die Bewertung eines PSURs für andere vielfach angewendete metforminhaltige Arzneimittel brachte ähnliche Ergebnisse: Im Berichtszeitraum 2002 bis 2008 wurden 37 Todesfälle im Zusammenhang mit der Einnahme von Metformin gemeldet. 29 der 37 Fälle waren laktazidosebedingt.

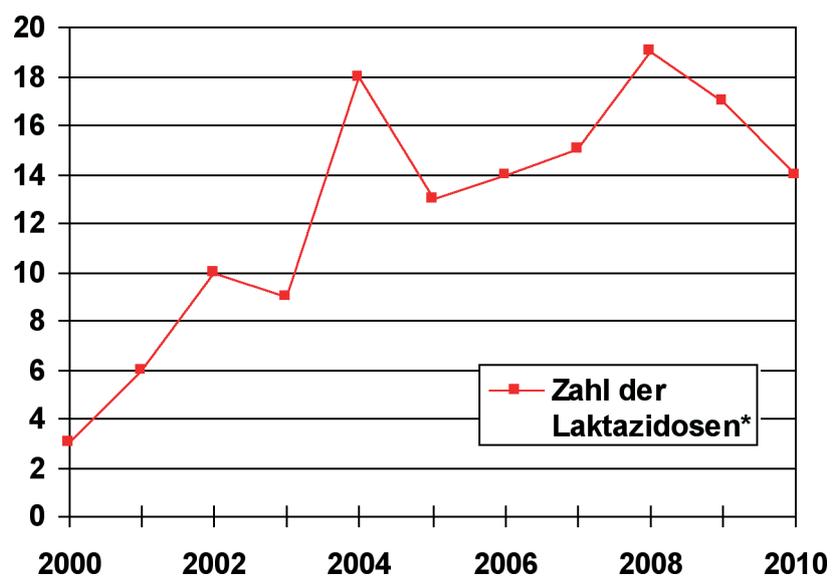
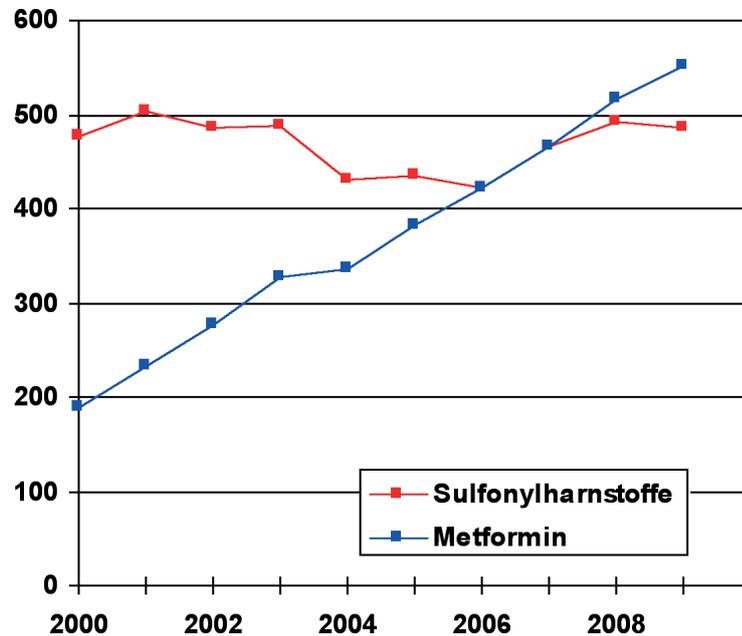


Abbildung 1:  
Anzahl der an die deutsche UAW-Datenbank gemeldeten Laktazidose-Fälle

\*Von den insgesamt gemeldeten 138 Laktazidosefällen verliefen 47 Fälle tödlich.



**Abbildung 2:**  
**Verordnung von Sulfonylharnstoffen und Metformin**  
 (Quelle: Daten aus Arzneiverordnungs-Report 2010)

In den Jahren 2003 bis August 2010 wurden insgesamt 209 Fälle von Laktazidose im Zusammenhang mit der Behandlung mit Metformin gemeldet, mit steigender Häufigkeit von zwölf Fällen im Jahr 2003 bis zu 40 Fällen im Jahr 2009 beziehungsweise 20 Fällen in den ersten acht Monaten des Jahres 2010. Unter Berücksichtigung der steigenden Verkaufszahlen von Metformin in diesen Jahren ergeben sich etwa konstante relative Meldehäufigkeiten über den Beobachtungszeitraum.

Die nationale Datenbank zur Erfassung der Spontanmeldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW-Datenbank) zeigt bei den für das Inland im Zusammenhang mit der Metformineinnahme gemeldeten Laktazidosefälle ähnliche Ergebnisse (siehe Abbildung 1).

Unter Einbeziehung der steigenden Verordnungshäufigkeit gemäß den Zahlen aus dem Arzneiverordnungs-Report ergibt sich über den Zeitraum der letzten elf Jahre auch hier eine konstante relative Meldehäufigkeit (siehe Abbildung 2).<sup>2</sup>

Wenn man annimmt, dass die Laktazidosen unabhängig von der Metformineinnahme auftreten und allein auf die Risikofaktoren zurückzuführen sind, die sich aus der Krankengeschichte der Patienten ergeben, so würde man erwarten, dass die Anzahl der Laktazidosefälle unter Sulfonylharnstoffen mit der unter Metformin vergleichbar ist. Im gleichen Zeitraum lag die Zahl der gemeldeten Laktazidosefälle unter Sulfonylharnstoffen (alle Einzelwirkstoffe) aber nur bei drei. Auch unter Berücksichtigung eines unterschiedlichen Meldeverhaltens spricht der Vergleich der Anzahl der Laktazidosefälle unter Metformin und Sulfonylharnstoffen eher für einen Zusammenhang des Auftretens von Laktazidosen und Metformineinnahme.

Berechnungen basierend auf Daten der Spontanerfassung und auf der Basis von Verkaufszahlen weisen bekanntermaßen Limitationen auf. Da aufgrund der Dunkelziffer an nicht gemeldeten Fällen bezie-

hungsweise an nicht eingenommenen Tabletten weder die wahre Anzahl der Laktazidosen noch der Anteil der tatsächlich genommenen Tabletten pro Menge der verkauften Tabletten bekannt ist, können für die Berechnungen der Meldehäufigkeiten nicht die wahren Zahlen zugrunde gelegt werden. Die Berechnung kann daher eigentlich keine Inzidenz ermitteln. Die Ergebnisse der Berechnungen können folglich nicht dazu verwendet werden, Vergleiche mit den zum Teil in den Produktinformationen aufgeführten Häufigkeiten vorzunehmen oder Schlüsse aus Unterschieden zwischen den einzelnen Werten zu ziehen.

Die Beobachtung der Meldehäufigkeiten in Bezug auf die Verkaufszahlen über die Jahre kann aber einen Hinweis darauf geben, ob risikominimierende Maßnahmen wie die Aufnahme von Kontraindikationen oder Warnhinweisen eine Wirkung zeigen. Dies ist hier offensichtlich nicht der Fall. Die ausgedehnte Beschreibung dieses Risikos in den Produktinformationen hat nicht zu einer Senkung der Meldehäufigkeiten von Laktazidosen unter Metformin geführt.

Dies legt die Vermutung nahe, dass Kontraindikationen und Warnhinweise nicht immer Beachtung finden. Ein Blick in die Fallbeschreibungen unterstützt diese Vermutung.

### **METFORMINBEHANDLUNG VOR DEM HINTERGRUND EINES LAKTAZIDOSERISIKOS**

Metformin stellt ein sinnvolles Arzneimittel dar, insbesondere bei der Behandlung übergewichtiger Diabetiker. In der Wahrnehmung vieler Ärzte treten Laktazidosen unter Metformin scheinbar nicht auf, da es sich um ein sehr seltenes Phänomen handelt, dass möglicherweise von dem einzelnen Arzt während seiner gesamten Berufstätigkeit nicht beobachtet wird.

Es ist allerdings zu bedenken, dass, wenn eine Laktazidose auftritt, sie häufig trotz intensivmedizinischer Intervention tödlich verläuft. Die Daten aus der Spontanerfassung zeigen, dass es nach wie vor zu solchen tödlichen Ereignissen kommt und dass die betroffenen Patienten häufig unter einer Grunderkrankung litten oder einen medizinischen Zustand aufwiesen, die eine Kontraindikation für Metformin darstellen.

Dass diese Grunderkrankungen oder Zustände, die als Kontraindikation für Metformin gelistet sind, selbst zu einer Laktazidose führen können, widerspricht nicht einer Metforminbeteiligung. Vielmehr unterstützt es die Vorstellung, dass Metformin die Mechanismen der Leber beeinträchtigt, übermäßig anfallendes Laktat zu eliminieren und dadurch das System dekompensieren lässt.

### **FAZIT**

Für die bereits häufiger geforderte Einschränkung der Kontraindikationen für Metformin gibt es aus Sicht der Arzneimittelsicherheit keine Basis. Die unspezifischen Symptome einer Laktazidose, die eine frühe Diagnose und entsprechende Intervention schwierig machen, die schlechte Prognose trotz intensivmedizinischer Interventionen mit häufigen letalen Ausgängen, die gemeldeten Berichte, die eine Missachtung der Kontraindikationen in vielen Fällen nahelegen, und der Wirkmechanismus, der eine Beteiligung von Metformin am Entstehen und Verlauf einer Laktazidose plausibel machen, erlauben dies nicht.

Vor diesem Hintergrund müssen vielmehr die Risiken in das Bewusstsein der Verantwortlichen gerückt und die Kontraindikationen und Warnhinweise beachtet werden.

### **REFERENZEN**

1. Bailey CJ et al.: Metformin. N Engl J Med. 1996;334:574-579

2. Schwabe U et al.: Arzneiverordnungs-Report 2010. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2010; 345

## // Endothelin-Rezeptorantagonisten-assoziierte Hepatotoxizität //

H. HILLEN

J. KRAPPWEIS

(BfArM)

Im Dezember 2010 wurde Sitaxentan wegen neuer Informationen zu schwerwiegenden Leberschädigungen vom pharmazeutischen Unternehmer eigenverantwortlich weltweit vom Markt genommen und alle klinischen Studien mit Sitaxentan wurden abgebrochen. Da seit Zulassung des ersten Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA) bekannt war, dass diese Substanzgruppe mit einer Lebertoxizität assoziiert ist, werden derzeit die weiteren ERAs (Bosentan, Ambrisentan) hinsichtlich ihrer Lebertoxizität von der Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP) der Europäischen Arzneimittelagentur neu bewertet. Der Artikel gibt einen Überblick zum derzeitigen Stand der Erkenntnisse.

### HINTERGRUND

In der Pathogenese der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) kommt der Endotheldysfunktion eine wesentliche Rolle zu. Die Identifizierung des Peptids Endothelin-1 (ET-1) als wesentlicher Mediator der von den Endothelzellen ausgehenden vasokonstriktorischen Aktivität durch Yanagisawa et al. war die Voraussetzung für die Entwicklung der Substanzklasse der Endothelin-Rezeptorantagonisten.<sup>1</sup>

In humanem Gewebe wurden bisher drei verschiedene Isoformen von Endothelinen nachgewiesen: ET-1, ET-2 und ET-3. Dabei ist ET-1 das klinisch wichtigste Endothelin, das vorwiegend in den Endothelzellen der Blutgefäße gebildet wird, sich aber auch in Neuronen und Astrozyten des ZNS, in Mesangialzellen der Nieren sowie in Endometriumzellen und Hepatozyten findet. Es zählt zu den stärksten Vasokonstriktoren, ist proinflammatorisch und fördert Fibrose, Zellproliferation, Herzhypertrophie sowie Remodelling.<sup>2,3</sup>

Endothelin-1 vermittelt seine Wirkungen über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die Endothelinrezeptoren. Derzeit werden u. a. auf Grund der unterschiedlichen pharmakologischen Wirkung ET<sub>A</sub>- und ET<sub>B</sub>-Rezeptoren unterschieden.

**Tabelle 1:**  
**Akute und chronische**  
**Wirkungen von**  
**Endothelin-1**

(Quelle: mod. nach Dahse et al.<sup>2</sup>)

	Wirkungen
akut	Vasokonstriktion Thrombozytenaggregation Erhöhung der vaskulären Permeabilität Entzündung Volumenretention
chronisch	Zellproliferation Fibrose Aktivierung von Mediatoren

### ZULASSUNGSDATEN

Als erster oral verfügbarer gemischter ET<sub>A</sub>-/ET<sub>B</sub>-Antagonist wurde Bosentan 2002 zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und der hämodynamischen Symptome bei Patienten mit PAH im WHO/ NYHA-Stadium III von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) sowie für die Stadien III und IV von der amerikanischen FDA zugelassen. 2007 hat die EMA die Zulassung auf die Behandlung von Sklerodermiepatienten zur Reduzierung digitaler Ulzera ausgeweitet.

Sitaxentan, ein hochselektiver ET<sub>A</sub>-Rezeptorantagonist, wurde 2006 zur Behandlung von Patienten mit PAH im WHO/NYHA-Stadium III in der EU zentral zugelassen. Als weiterer ET<sub>A</sub>-selektiver Rezeptorantagonist wurde Ambrisentan 2008 ebenfalls bei PAH zentral zugelassen, aber in den jeweiligen funktionellen WHO-Klassen II und III.

### LEBERTOXIZITÄT DER ENDOTHELIN-REZEPTORANTAGONISTEN

Seit der Zulassung des ersten ERA war bekannt, dass diese Substanzgruppe mit einer Lebertoxizität assoziiert ist. Entsprechend sind Patienten mit mittleren bis schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse B oder C) von einer Behandlung mit Bosentan auszunehmen. Ambrisentan soll ebenfalls nicht bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion angewendet werden. Bei Patienten mit Ausgangswerten über dem Dreifachen der oberen Grenze der institutionellen Normalwerte (ONW) der Leber-Aminotransferasen Aspartat (AST)- oder Alanin-Aminotransferase (ALT) bestehen für Bosentan, Ambrisentan und Sitaxentan Kontraindikationen.

### BOSENTAN

Für das Arzneimittel Bosentan gelten bereits seit Markteinführung klare und stringente Informationen und Empfehlungen zur Kontrolle der Leberfunktion:

**Tabelle 2:**  
**Empfehlungen zur Kontrolle der Leberfunktion am Beispiel Tracleer® (Bosentan)**

(Quelle: mod. nach Fachinformation<sup>4</sup>)

ALT- und/oder AST-Werte	Behandlung und Kontrollempfehlungen
>3 und ≤ 5 x ONW	Durch einen weiteren Leberenzymtest verifizieren. Bei Bestätigung des Befundes soll die tägliche Dosis reduziert oder das Arzneimittel abgesetzt (...) und die Kontrolle der Aminotransferasewerte mindestens alle zwei Wochen durchgeführt werden. Wenn die Aminotransferasewerte auf den Stand vor Behandlungsbeginn zurückgegangen sind, kann eine Fortsetzung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Bosentan gemäß den unten aufgeführten Bedingungen in Betracht gezogen werden.
>5 und ≤ 5 x ONW	Durch einen weiteren Leberenzymtest verifizieren. Bei Bestätigung des Befundes soll das Arzneimittel abgesetzt und die Kontrolle der Aminotransferasewerte mindestens alle 2 Wochen durchgeführt werden. Wenn die Aminotransferasewerte auf den Stand vor Behandlungsbeginn zurückgegangen sind, kann eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Bosentan gemäß den unten aufgeführten Bedingungen in Betracht gezogen werden.
>8 x ONW	Das Arzneimittel muss abgesetzt werden. Die Behandlung darf nicht wieder aufgenommen werden.

Die mit Bosentan assoziierten Erhöhungen der AST beziehungsweise ALT sind dosisabhängig. Die Lebertoxizität beruht möglicherweise auf der kompetitiven Hemmung der Gallensalztransportpumpe im Hepatozyten und des P-Glykoprotein-Transportmechanismus mit zytotoxischer Akkumulation von Gallensalzen.<sup>2,4</sup> Nicht auszuschließen sind auch andere noch nicht aufgeklärte immunologische Mechanismen oder eine Zytolyse durch Akkumulation von Bosentan im Hepatozyten. Insgesamt ist die Datenlage hierzu limitiert.

Für Kombinationstherapien von Bosentan mit Arzneimitteln, welche die Gallensalztransportpumpe inhibieren (z. B. Rifampicin, Glibenclamid und Cyclosporin A), wird ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Leberfunktionsstörungen diskutiert.<sup>4</sup>

Während in klinischen Prüfungen mit Bosentan Leberfunktionsstörungen mit einer Inzidenz von 10,9 Prozent vs. 4,6 Prozent unter Placebo auftraten, ist die in der zehnjährigen Postmarketingphase berichtete Nebenwirkungsrate zu Leberenzym erhöhungen beziehungsweise Leberfunktionsstörungen etwas geringer.

In der UAW-Datenbank des BfArM finden sich dreizehn nationale Fallberichte zu Todesfällen bei Patienten mit bosentanassozierten Leberschäden. Die Kausalitätsanalyse der einzelnen UAW-Meldungen zeigt jedoch in keinem der Fälle einen ursächlichen Zusammenhang des Todes mit der Gabe von Bosentan (u. a. progredienter Verlauf der PAH, akutes Rechtsherzversagen, Multiorganversagen nach Bypass-OP, Pulmonalembolie, Sepsis).

### SITAXENTAN

Die Zulassungsstudien zu Sitaxentan (insb. STRIDE-2) wiesen hinsichtlich der Leberenzymwerte auf eine geringere Hepatotoxizität im Vergleich zu Bosentan hin.<sup>5</sup> Dies bestätigte auch die unverblindete Einjahres-Verlängerungsstudie (STRIDE 2X) mit für Bosentan versus Sitaxentan signifikant erhöhten Leberenzymwerten (18 % vs 3 %,  $p < 0,03$ ).<sup>6</sup> Zwar wurde bei Zulassung auch für Sitaxentan ein dosisabhängiger Klasseneffekt unterstellt, insgesamt aber in Anbetracht der höheren Selektivität des Sitaxentan am  $ET_A$ -Rezeptor und einer nicht vorhandenen Hemmung der Gallensalzausscheidung aus den Hepatozyten von einer deutlich geringeren Hepatotoxizität des Sitaxentan ausgegangen. Die Daten der breiteren klinischen Anwendung nach Zulassung zeigten jedoch andere Ergebnisse: Bereits 2009 musste infolge eines in Großbritannien aufgetretenen Todesfalles die Produktinformation von Sitaxentan um gezielte Anweisungen zum Lebermonitoring ergänzt werden, die denen von Bosentan entsprechen (Aufnahme eines „Box-Warning“ sowie entsprechende Hinweise zu Kriterien der Therapieüberwachung und des Therapieabbruchs). Im Dezember 2010 wurde Sitaxentan angesichts neuer Informationen zu schwerwiegenden Leberschädigungen vom pharmazeutischen Unternehmer (PU) eigenverantwortlich weltweit vom Markt genommen und alle klinischen Studien mit Sitaxentan wurden abgebrochen.

Diese Maßnahme erfolgte laut PU nach einer „(...) Überprüfung von Todesfällen in Zusammenhang mit Leberschädigungen, zu denen ... zwei Fälle in Indien und der Ukraine innerhalb klinischer Studien im Jahr 2010 zählten. Ein neu erkanntes idiosynkratisches Muster der Leberschädigung in Verbindung mit Sitaxentan kann nicht ausgeschlossen werden. Dieser Effekt scheint nicht mit erkennbaren Risikofaktoren assoziiert zu sein und kann auch bei den monatlichen Routinekontrollen nicht mit Sicherheit erkannt werden. Die Leberschädigung hat sich, zumindest in einigen Fällen, auch nach Absetzen von Sitaxentan nicht zurückgebildet.“<sup>7</sup>

Auf Basis dieser aktuellen Bewertung und angesichts der Verfügbarkeit von alternativen Behandlungsmöglichkeiten kam der PU zu dem Schluss, dass der Gesamtnutzen von Sitaxentan das Risiko für Patienten mit PAH nicht mehr übersteigt.

## AMBRISENTAN

Auch für Ambrisentan wurde zum Zulassungszeitpunkt auf Grund der höheren Selektivität an ET<sub>A</sub>-Rezeptoren zunächst keine schwerwiegende Hepatotoxizität angenommen. Die Festlegung der Kontraindikationen für eine Anwendung von Ambrisentan orientierte sich an der gesamten Gruppe der ERA. Um die Inzidenz erhöhter Aminotransferasewerte unter Ambrisentan zu evaluieren, wurden in offenen Studien auch Patienten mit PAH behandelt, die bei früherer Therapie mit einem anderen ERA die Therapie wegen Leberfunktionsstörungen abgebrochen hatten. Unter Ambrisentan kam es bei keinem dieser Patienten zu Anstiegen der ALT auf mehr als das Dreifache der ONW. Zwar wurden sowohl in den klinischen Kurzzeitstudien als auch in der Spontanerfassung unter einer Therapie mit Ambrisentan ALT- beziehungsweise AST-Anstiege beobachtet, schwerwiegende hepatotoxische Nebenwirkungen wurden aber nur in Einzelfällen berichtet, darunter zwölf Autoimmunhepatitiden (acht Reaktivierungen bekannter sowie vier erstmalig aufgetretene Autoimmunhepatitiden). Auch wenn bei diesen Fällen eine Vielzahl weiterer Risikofaktoren berichtet wurde, ist ein kausaler Zusammenhang mit der Einnahme von Ambrisentan möglich.

Entsprechend werden nach einer erneuten Evaluierung der gemeldeten unerwünschten hepatischen Arzneimittelwirkungen aktuell wesentliche Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen von Ambrisentan durch die Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP) der EMA abgestimmt: Aufnahme von ALT- und AST-Erhöhungen und der Exazerbation einer bestehenden sowie des Neuauftretens einer Autoimmunhepatitis, Ergänzung der Warn- und Vorsichtshinweise sowie Empfehlungen zur Kontrolle der Aminotransferasen und der klinischen Symptomatik sowie ggf. zum Absetzen einer Behandlung.

## FAZIT

Trotz potenziell relevanten Nutzens in der Behandlung der PAH stellt die Lebertoxizität weiterhin ein Problem der gesamten Substanzgruppe der Endothelin-Rezeptorantagonisten dar. Durch die Marktrücknahme des hochselektiven Sitaxentan stellt sich nicht nur erneut die Frage nach dem Mechanismus der Leberschädigung und dem möglichen idiosynkratischen Muster, sondern auch die Aufgabe einer stringenten Fortschreibung der entsprechenden Risiko-Management-Pläne dieser Arzneimittel und einer engmaschigen Überprüfung der Nutzen-Risiko-Bewertung der auf dem Markt verbliebenen Endothelin-Rezeptorantagonisten.

Derzeit werden die entsprechenden Daten von Bosentan und Ambrisentan durch die Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP) der EMA in enger Abstimmung mit den nationalen Arzneimittelbehörden bewertet und entsprechende Empfehlungen erarbeitet.

## REFERENZEN

1. Yanagisawa M et al.: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988;332:411-415
2. Dahse A-J et al.: Endothelin und Endothelin-Rezeptorantagonisten. *Pharm Unserer Zeit*. 2010;39:436-441
3. Schmitz J et al.: Alte und neue Endothelin-Rezeptor-Antagonisten. PAH und viele andere Indikationen. *Pharm Unserer Zeit*. 2010;39:430-435
4. Fachinformation Tracleer® 62,5/125 mg Filmtabletten, Actelion Registration Ltd., Stand April 2010
5. Barst RJ et al.: Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxentan. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2049-2056
6. Highland KB et al.: Comparison of Sitaxentan and Bosentan in pulmonary arterial hypertension associated with
- connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(II):393
7. Rote-Hand-Brief, Pfizer Pharma GmbH, 20.12.2010

## // Erhöhtes Fieberkrampfisiko nach Masern-Mumps-Röteln-Varizellen-Impfung //

J. KOCH  
K. WEISSER  
B. KELLER-STANISLAWSKI  
(PEI)

Für den in den USA eingesetzten kombinierten Masern-Mumps-Röteln-Varizellen (MMRV)-Impfstoff ProQuad® wurde in zwei großen epidemiologischen Studien gezeigt, dass das Risiko für einen Fieberkrampf in einem engen Zeitfenster von fünf bis zwölf Tagen nach der ersten Dosis im Vergleich zur getrennten Verabreichung (MMR+V) etwa zweifach erhöht ist. Fieberkrämpfe sind auch für den in Deutschland verimpften MMRV-Impfstoff Priorix-Tetra® berichtet worden. Es gibt inzwischen Hinweise, dass hier ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Fieberkrämpfe nach der ersten Dosis bestehen könnte. Auf EU-Ebene wurde beschlossen, einen entsprechenden Warnhinweis in die Fachinformation von Priorix-Tetra® aufzunehmen.

### IMPfstoffe

In Deutschland sind seit 2006 zwei kombinierte Lebendimpfstoffe zur gleichzeitigen Immunisierung gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen (MMRV) zugelassen (Priorix-Tetra®, GlaxoSmithKline und ProQuad®, Sanofi Pasteur MSD), von denen derzeit nur ein Impfstoff vermarktet wird (Priorix-Tetra®). Daneben sind weiterhin die entsprechenden Dreifachkombinationen (MMR)-Impfstoffe (Priorix® sowie M-M-RVAXPRO®) und die monovalenten Varizellenimpfstoffe (Varilrix® und Varivax®) verfügbar. Die STIKO empfiehlt zwei Impfungen gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen im zweiten Lebensjahr.

Die Unterschiede zwischen den zugelassenen MMRV- und MMR-Impfstoffen liegen in der qualitativen (z. B. der Art der Attenuierung der Impfviren) und der quantitativen Zusammensetzung (siehe Tabelle).

Tabelle: Art und Gehalt der Impfviren in den in Deutschland zugelassenen MMRV- bzw. MMR-Impfstoffen

	Priorix-Tetra®	Priorix®	ProQuad®	M-M-RVAXPRO®
Masernviren	Stamm Schwarz* mind. 10 <sup>3,0</sup> ZKID <sub>50</sub>	Stamm Schwarz* mind. 10 <sup>3,0</sup> ZKID <sub>50</sub>	Stamm Enders' Edmonston* mind. 10 <sup>3,0</sup> ZKID <sub>50</sub>	Stamm Enders' Edmonston* mind. 10 <sup>3,0</sup> ZKID <sub>50</sub>
Mumpsviren	Stamm Jeryl Lynn* mind. 10 <sup>4,4</sup> ZKID <sub>50</sub>	Stamm Jeryl Lynn* mind. 10 <sup>3,7</sup> ZKID <sub>50</sub>	Stamm Jeryl Lynn* mind. 10 <sup>4,3</sup> ZKID <sub>50</sub>	Stamm Jeryl Lynn* mind. 12,5 x 10 <sup>3,0</sup> (entspr. 10 <sup>4,1</sup> ) ZKID <sub>50</sub>
Rötelnviren	Stamm Wistar*** mind. 10 <sup>3,0</sup> ZKID <sub>50</sub>	Stamm Wistar*** mind. 10 <sup>3,0</sup> ZKID <sub>50</sub>	Stamm Wistar** mind. 10 <sup>3,0</sup> ZKID <sub>50</sub>	Stamm Wistar** mind. 10 <sup>3,0</sup> ZKID <sub>50</sub>
Varicella-Zoster-Viren	Stamm OKA*** mind. 10 <sup>3,3</sup> PBE	---	Stamm OKA/Merck*** mind. 10 <sup>3,99</sup> PBE	---

ZKID<sub>50</sub> = Zellkulturinfektionsdosis 50 %

PBE = plaquebildende Einheiten

\* = hergestellt in embryonalen Hühnerzellen

\*\* = hergestellt in humanen diploiden Lungen-Fibroblasten (WI-38)

\*\*\* = hergestellt in humanen diploiden Zellen (MRC-5)

Die beiden eingesetzten Masernstämme Schwarz und Enders' Edmonston sind jeweils weiter attenuierte Viren vom Stamm Edmonston, sie unterscheiden sich nur geringfügig in ihrer Nukleotidsequenz.<sup>1</sup> Ein größerer Unterschied zwischen den beiden MMRV-Impfstoffen besteht in der Varizellenkomponente, die sich sowohl im Gehalt als auch qualitativ in der Art der Attenuierung der Impfvirusstämme unterscheidet, was sich möglicherweise auch klinisch auswirkt.<sup>2</sup>

### **FIEBERKRÄMPFE**

Fieberkrämpfe sind die am häufigsten berichteten neurologischen unerwünschten Reaktionen nach Masernimpfung. So ist bekannt, dass die Rate von Fieberkrämpfen (nicht aber von afebrilen Krampfanfällen) in einem Zeitfenster von 8 bis 14 Tagen nach MMR-Impfung etwa dreifach erhöht ist.<sup>3</sup> Die Raten von Fieber und Fieberkrämpfen nach Masernimpfungen sind jedoch sehr viel geringer als nach Masern-Wildvirus-Erkrankung.

Fieber, unabhängig von der Ursache, senkt die Krampfschwelle. Fieberkrämpfe kommen primär im zweiten und dritten Lebensjahr vor und sind nach derzeitigem Kenntnisstand nicht mit Langzeitschäden verbunden. Bezüglich des Risikos für die Entwicklung von Folgeerkrankungen zeigt sich auch kein Unterschied zwischen Kindern mit Fieberkrampf nach Impfung und Kindern, die einen Fieberkrampf ohne Impfungserfahrung erlitten.<sup>3</sup>

### **DATEN AUS STUDIEN ZU PROQUAD®**

In klinischen Studien vor der Zulassung von ProQuad® wurde bereits eine Zunahme von Fieberreaktionen und Hautausschlag innerhalb von fünf bis zwölf Tagen nach der ersten Impfung mit ProQuad® im Vergleich zur getrennten Verabreichung eines MMR-Impfstoffes und des monovalenten Varizellenimpfstoffs Varivax® beobachtet.<sup>4</sup>

Der Inhaber der Zulassung führte nach der Zulassung eine Sicherheitsstudie in den USA durch<sup>5</sup>: In einer Kohorte von 31.298 Kindern im Alter von 12 bis 60 Monaten, die das erste Mal mit ProQuad® geimpft wurden, wurde die Inzidenz von Fieberkrämpfen ermittelt. Diese wurde mit der Inzidenz in einer historischen Kontrollkohorte der gleichen Größe, die eine erste Impfung mit gleichzeitiger, getrennter Applikation eines MMR-Impfstoffes und Varivax® (MMR + V) erhalten hatten, verglichen. Dabei ergab sich ein etwa zweifach erhöhtes Risiko (relatives Risiko RR = 2,2, 95 %-Konfidenzintervall: 1,04–4,65) für einen Fieberkrampf innerhalb von fünf bis zwölf Tagen nach der Impfung mit ProQuad® (0,7 pro 1.000 Kinder) im Vergleich zur getrennten Verabreichung MMR + V (0,32 pro 1.000 Kinder). Für den Zeitraum innerhalb von 30 Tagen nach Impfung zeigte sich kein Unterschied mehr. Es bestätigte sich auch, dass die Inzidenz von Fieber ebenfalls annähernd zweifach erhöht war. Das erhöhte Risiko entspricht einem zusätzlichen Fall eines Fieberkrampfes in dem oben genannten Zeitfenster nach der ersten Dosis ProQuad® auf 2.600 geimpfte Kinder im Vergleich zur getrennten Impfung MMR + V.

Dieses Ergebnis wurde durch eine weitere Studie des Centers for Disease Control (CDC) in den USA bestätigt.<sup>6</sup> Die Untersuchung umfasste 83.107 Kinder, die zwischen Januar 2006 und Oktober 2008 im Alter von 12 bis 23 Monaten mit ProQuad® geimpft wurden, sowie 376.354 Kinder, die zwischen 2000 und 2008 mit MMR + V, 145.302 Kinder, die nur mit MMR-Impfstoff und 107.744 Kinder, die nur mit Varizellenimpfstoff geimpft worden waren. Es zeigte sich, dass Krampfanfälle und Fieber einen Häufigkeitsgipfel zwischen sieben und zehn Tagen nach einer Impfung, die eine Masernkomponente enthielt, aufwiesen. Ein solcher Gipfel wurde nach alleiniger Varizellenimpfung nicht beobachtet. Das Risiko für

**REFERENZEN**

1. Plotkin, Orenstein, Offit (Eds.): Vaccines. Chapter 18. 5. Auflage. Elsevier 2008
2. Spackova M et al.: Comparative varicella vaccine effectiveness during outbreaks in day-care centres. *Vaccine* 2010;28(3):686-691
3. Barlow WE et al.: The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med.* 2001;345(9): 656-661
4. European Public Assessment Report (EPAR) ProQuad®: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000622/WC500044067.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000622/WC500044067.pdf)
5. Jacobsen SJ et al.: Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine*. 2009;27(34):4656-4661
6. Klein NP et al.: Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics*. 2010;126(1):e1-e8
7. CDC. Update: recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) regarding administration of combination MMRV vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57(10):258-260
8. Fachinformation Priorix-Tetra®, Stand August 2009

Krampfanfälle und Fieber war sieben bis zehn Tage nach der ersten MMRV-Impfung zweifach höher als nach der getrennten Verabreichung MMR + V (RR = 2,04, 95 %-Konfidenzintervall: 1,44–2,9). Das additive Risiko für einen Fieberkrampf entsprach einem zusätzlichen Fall pro 2.300 Impfungen.

Die Ergebnisse beider Postmarketingstudien werden in der Fachinformation von ProQuad® (genehmigte Fassung vom März 2011) beschrieben und haben in den USA zu Änderungen der Impfpflicht geführt.<sup>7</sup>

**MÖGLICHE URSACHEN FÜR DAS ERHÖHTE RISIKO**

Derzeit ist das in einem kurzen Zeitfenster leicht erhöhte Fieberkrampfrisiko von ProQuad® nicht vollständig geklärt. Da bereits in klinischen Studien zur Zulassung eine höhere Masernimmunität der MMRV-Kombination (ablesbar an erhöhten Antikörpertitern) und der damit assoziierten Nebenwirkungen Fieber und Hautausschlag im Vergleich zur MMR-Impfung festgestellt wurden und die Fieberkrämpfe auch zeitlich in dieses Muster passen, wird die Masernkomponente als Auslöser angenommen.

**DATEN AUS STUDIEN ZU PRIORIX-TETRA®**

Für Priorix-Tetra® ist bekannt, dass während eines Zeitraums von vier bis zwölf Tagen nach der Impfung Fieber häufiger auftritt als nach gleichzeitiger Verabreichung der separaten Impfstoffe (MMR + V).<sup>8</sup> Auch Fieberkrämpfe gehören zu den bekannten Nebenwirkungen von Priorix-Tetra®.

Eine Metaanalyse von klinischen Studien mit Priorix-Tetra® weist darauf hin, dass Fieberkrämpfe innerhalb von fünf bis zwölf Tagen nach der ersten Dosis von Priorix-Tetra® häufiger auftreten als nach gleichzeitiger Verabreichung der separaten Impfstoffe (MMR + V). Auch wenn das Ergebnis nicht statistisch signifikant ist, steht es doch im Einklang mit den klinischen Beobachtungen zur erhöhten Rate von Fieber und masernartigem Hautausschlag in diesem Zeitraum. Kein erhöhtes Risiko zeigt sich bei Betrachtung eines größeren Zeitintervalls bis 30 oder 43 Tage nach der ersten Impfung und bei dem Vergleich der jeweils zweiten Impfung.

Wegen der biologischen Plausibilität und der Analogie zu ProQuad® haben die betroffenen EU-Mitgliedsländer im Mai 2011 beschlossen, dass die Ergebnisse der Metaanalyse in der Fachinformation berichtet werden sollen, damit diese bei der Impfscheidung berücksichtigt werden können.

Für Priorix-Tetra® wird derzeit eine epidemiologische Studie zum Risiko von Fieberkrämpfen durchgeführt, in der anonymisierte Krankenkassendaten analysiert werden. Diese Analyse soll das möglicherweise erhöhte Risiko quantifizieren. Ergebnisse werden für 2012 erwartet.

**FAZIT**

Es gibt Hinweise darauf, dass im Zeitraum von fünf bis zwölf Tagen nach der ersten Impfung mit einem MMRV-Kombinationsimpfstoff ein erhöhtes Risiko für Fieberkrämpfe im Vergleich zur getrennten Verabreichung von MMR- und Varizellenimpfstoff (zwei Injektionen beim gleichen Arztbesuch) besteht. Möglicher Auslöser ist die Masernviruskomponente. Besondere Vorsicht ist bei Kindern mit eigener beziehungsweise familiärer Anamnese von Krampfanfällen geboten.

## // Einführung in die Grundlagen der Pharmakovigilanz (Teil III): Risikobewertungsverfahren in der Europäischen Union //

M. WITTSTOCK

A. THIELE

(BfArM)

**Nachdem in den ersten beiden Beiträgen zur Einführung in die Pharmakovigilanz die Begriffsbestimmung, Klassifizierung und Erfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) beschrieben wurden, werden im Folgenden die Verfahren zur Bewertung von Arzneimittelrisiken und die Umsetzung der daraus gewonnenen Erkenntnisse dargestellt. Die meisten Entscheidungen werden auf europäischer Ebene getroffen, rein nationale Entscheidungsspielräume sind für viele Arzneimittel nur noch sehr begrenzt vorhanden.**

### **WANDEL VON DER NATIONALEN ZUR EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTELÜBERWACHUNG**

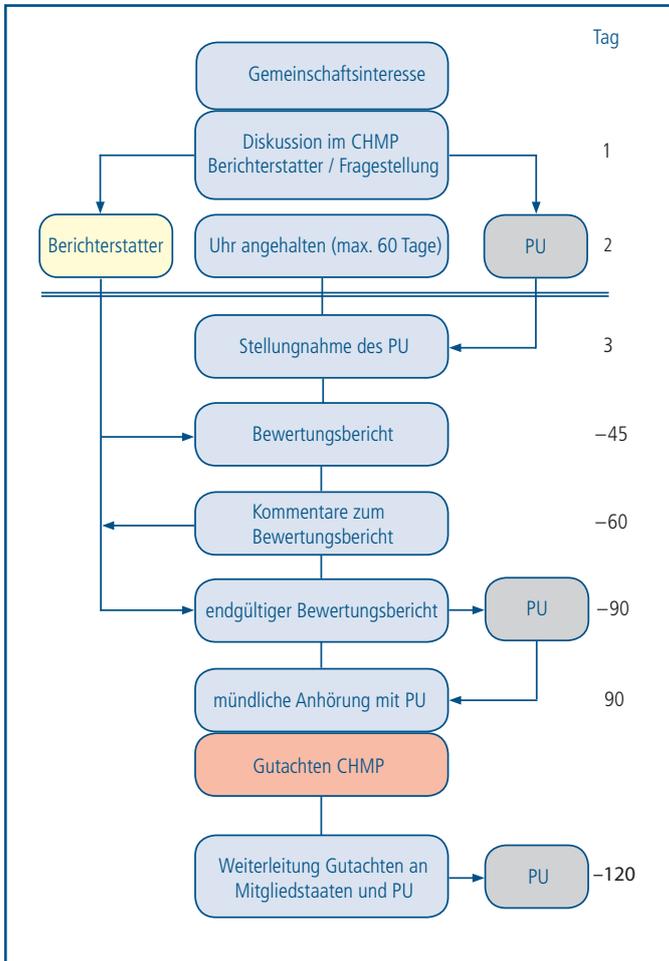
Seit dem Jahr 1965 geht der Trend in der Europäischen Union in Richtung einer Vereinheitlichung des Arzneimittelmarktes und Nivellierung nationaler Unterschiede in der Zulassung. Das europäische Zulassungssystem wurde seither immer weiter vereinheitlicht.<sup>1</sup> Infolgedessen hat das sogenannte Stufenplanverfahren, mit dem die Behörden in Deutschland Arzneimittelrisiken bewerten und Maßnahmen umsetzen, in seiner Bedeutung für die Arzneimittelsicherheit deutlich abgenommen. Es dient meist nur noch der Umsetzung von europäisch beschlossenen Maßnahmen. Selbst Arzneimittel, die vormals rein national zugelassen wurden und in mehreren Mitgliedstaaten der EU auf dem Markt sind, müssen ein europäisches Risikobewertungsverfahren durchlaufen, wenn nach der Zulassung Arzneimittelrisiken bekannt geworden sind. Die Bewertungen und Entscheidungen über Arzneimittelrisiken auf dem deutschen Arzneimittelmarkt finden somit zum Großteil im Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) statt, der bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) in London angesiedelt ist. Der CHMP besteht aus Behördenvertretern der Mitgliedstaaten, deren Gutachten in der Regel zu einem einheitlichen und für die Mitgliedstaaten bindenden Beschluss der Europäischen Kommission führt.

### **DIE EU-RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN**

Bezüglich der Risikobewertungsverfahren werden vier unterschiedliche Zulassungsarten unterschieden. Arzneimittel können im nationalen, im dezentralen, im zentralen Verfahren oder im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassen sein. Basierend auf der Art der Zulassungen und dem Umstand, ob es sich um ein wirkstoffspezifisches Risiko handelt, werden Risikobewertungsverfahren nach unterschiedlichen Rechtsgrundlagen durchgeführt. Ein Risiko, das nicht wirkstoffspezifisch ist, könnte zum Beispiel bei fehlender Validität bestimmter klinischer Prüfungen bestehen, von dem dann nur bestimmte Zulassungen eines Wirkstoffs betroffen sind. Europäische Risikobewertungsverfahren basieren auf der Richtlinie 2001/83/EG<sup>1</sup> beziehungsweise der Verordnung Nr. (EG) 726/2004.<sup>2</sup> Gegenstand dieser Risikobewertungsverfahren ist immer eine mögliche Änderung der Zulassung. Sie betreffen also die Änderung der Fach- und Gebrauchsinformation beziehungsweise den Zulassungsstatus eines Arzneimittels und nicht nur bestimmte Chargen.

### **VERFAHRENSABLAUF FÜR EIN EUROPÄISCHES RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN**

Die Vorgehensweise und die Probleme bei der Durchführung eines Risikobewertungsverfahrens sind für alle europäischen Verfahrensarten relativ gleich. Daher wird exemplarisch der Ablauf eines Ver-



**Abbildung 1:**  
**Risikobewertungsverfahren**  
**nach Art. 31**

–45 bedeutet: „bis Tag 45 nach Verfahrensbeginn“. Die Zählweise der Verfahrenstage stimmt in der Regel wegen der Möglichkeit des Anhaltens der Uhr nicht mit den real vergangenen Tagen im Verfahren überein.

PU=pharmazeutischer Unternehmer

fahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG dargestellt (siehe Abbildung 1). Dieses Verfahren kann für Zulassungen der gegenseitigen Anerkennung, dezentrale Zulassungen und nationale Zulassungen bei Gemeinschaftsinteresse durchgeführt werden.

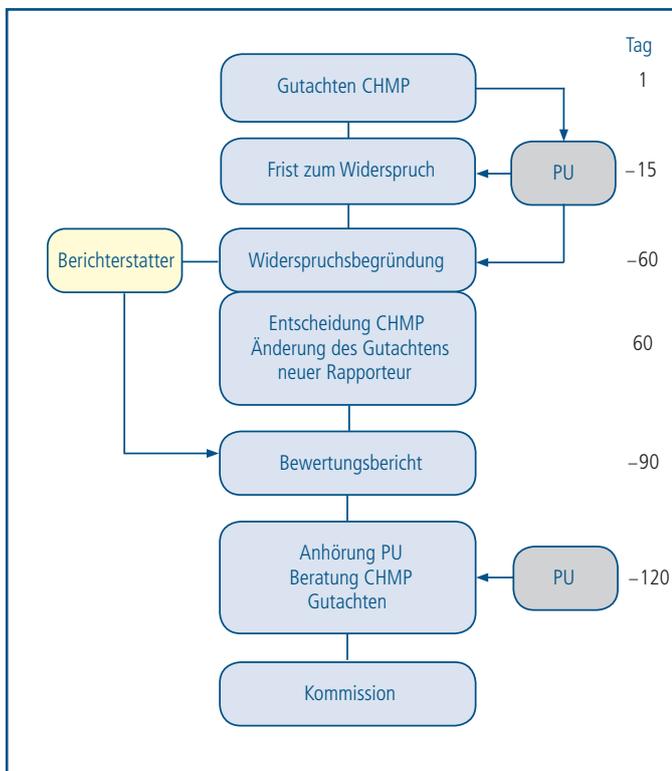
Die einzelnen Mitgliedstaaten, die Europäische Kommission oder der Antragsteller beziehungsweise der Inhaber der Zulassung können in besonderen Fällen von Gemeinschaftsinteresse den Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (CHMP) mit der Anwendung des Verfahrens nach Artikel 31 beauftragen, wenn sie ein Arzneimittelrisiko sehen, das möglicherweise Maßnahmen erforderlich macht. Dies erfolgt, bevor über einschränkende Maßnahmen entschieden wird. Von einem Gemeinschaftsinteresse ist in der Regel dann auszugehen, wenn

- ein gut begründeter Verdacht auf ein schwerwiegendes neues Risiko vorliegt,
- voraussichtlich eine größere Änderung der Zulassung vorgenommen wird,
- die betroffenen Arzneimittel in mehreren Mitgliedstaaten auf dem Markt sind.

Das Artikel-31-Verfahren beginnt damit, dass der CHMP ein Gemeinschaftsinteresse feststellt und daraufhin zwei CHMP-Mitglieder als Berichterstatter und Co-Berichterstatter bestimmt. Der CHMP beschließt außerdem die Liste der zu behandelnden wissenschaftlichen Fragen und einen Terminplan. Von dem beschlossenen Terminplan wird in begründeten Fällen jedoch häufig abgewichen (sog. Clock-Stop).<sup>3</sup> So kann die Erarbeitung neuer Stellungnahmen durch die Firmen eine Verlängerung der Fristen notwendig machen. Diese Möglichkeit wird in der Praxis häufig genutzt, da der CHMP auch eine neue Fragenliste beschließen

kann. Die neue Fragenliste beinhaltet Fragen, die während der Diskussion im CHMP aufgetreten sind und zur Bewertung des Risikos geklärt werden müssen. Der Ausschuss räumt den Zulassungsinhabern dann ausreichend Zeit zur Beantwortung dieser neuen Fragen ein. So kommt es vor, dass das endgültige Gutachten des CHMP nicht innerhalb der im Plan vorgesehenen 60 Tage, sondern erst nach einem Jahr vorliegt. Die sehr komplexen Fragen der Nutzen-Risiko-Bewertung machen dies oft nötig. So wurde bei den Verfahren, mit denen im November 2004 die Risikobewertung der Coxibe (Celecoxib, Etoricoxib, Lumiracoxib, Parecoxib, Valdecoxib) begonnen worden war, das Gutachten des CHMP erst im Juni 2005 beschlossen. In diesem Zeitraum gab es zwei Fragelisten und eine mündliche Firmenanhörung beim CHMP. Die Kommissionsentscheidung erschien im November 2005 und wurde von den Mitgliedstaaten dann in der üblichen vierwöchigen Frist umgesetzt. Ein schnelleres Vorgehen kann jedoch bei dringenden Änderungen der Produktinformationen jederzeit binnen kürzerer Frist durch eine Notfallmaßnahme (Urgent Safety Restriction) vorläufig umgesetzt werden. Dies geschah auch für die Coxibe vorab im Februar 2005.

Die Firmen haben die Möglichkeit, Widerspruch gegen das Gutachten des CHMP einzulegen (siehe Abbildung 2). Innerhalb von 60 Tagen muss die Firma den Widerspruch mit der Widerspruchsbegründung vorlegen. Für die Bewertung des Widerspruchs und seiner Begründung werden zwei neue Berichter-



**Abbildung 2:**  
**Widerspruchsverfahren**

PU = pharmazeutischer Unternehmer

statter aus dem CHMP bestimmt. Am Ende gibt es einen Bewertungsbericht, der nach der Abstimmung im CHMP in ein Gutachten dieses Gremiums mündet. Dieses Gutachten dient der Europäischen Kommission als Grundlage für ihren bindenden Kommissionsbeschluss. Derartige Beschlüsse beziehen sich auf Maßnahmen, wie zum Beispiel Ruhen oder Widerruf der Zulassung oder auf andere als erforderlich angesehene Einschränkungen.

Die Ergebnisse derartiger Verfahren beziehen sich normalerweise auf Einzelarzneimittel, in Ausnahmefällen auf Stoffgruppen und betreffen die gesamte Fachinformation, in Ausnahmefällen nur bestimmte Risiken oder Aspekte. Ein einmal eingeleitetes Verfahren kann nicht vorzeitig beendet werden, es sei denn, dass durch Verzicht auf sämtliche Zulassungen ein Regelungsbedarf entfällt. Während des Verfahrens dürfen die nationalen Behörden keine eigenständigen Maßnahmen durchführen. Eine Ausnahme bilden Risiken, bei denen eine unmittelbare Gefährdung der Patienten möglich ist.

### **EINFLUSSMÖGLICHKEITEN DER NATIONALEN VERTRETER IM CHMP**

Die Mitgliedstaaten haben die Möglichkeit, ein europäisches Risikobewertungsverfahren zu initiieren und die Funktion eines Berichterstatters oder Co-Berichterstatters zu übernehmen. Jeder Mitgliedstaat hat die Möglichkeit, den von den Berichterstattern erstellten Bewertungsbericht durch Kommentare zu verändern und die wissenschaftliche Diskussion im CHMP oder bei mündlichen Firmenanhörungen mitzubestimmen. Am Ende des Verfahrens stimmt der CHMP über den Bericht und die darin enthaltenen Maßnahmen ab. Die Entscheidung erfolgt mit einfacher Mehrheit, wobei jeder Mitgliedstaat eine Stimme hat.

### **PROBLEME BEI DER BEWERTUNG DES NUTZEN-RISIKO-VERHÄLTNISSSES**

Für eine nationale Behörde, die eine bestimmte Änderung in der Zulassung eines Arzneimittels durchsetzen möchte, ergeben sich durch die europäischen Risikobewertungsverfahren verschiedene Probleme. Da es nahezu unmöglich ist, allein zu entscheiden und regulatorisch zu handeln, müssen die anderen Mitgliedstaaten mehrheitlich den vorgeschlagenen Maßnahmen zustimmen. Dies gilt für die Einleitung des Verfahrens, die Übernahme der Berichterstatterfunktionen, die zu bearbeitenden Fragen und letztendlich die beschlossenen Maßnahmen. Immer ist die nationale Behörde Teil eines Netzwerkes aus allen Arzneimittelbehörden in der EU.

Die Bewertung eines Risikos ist immer auch ein abwägender und damit teilweise subjektiver Prozess, der vom Ermessen des Bewerbers abhängt. Während der Bewertung muss geklärt werden, welchen Stellenwert die berichteten UAW, Studien und sonstigen Erkenntnisse für die Bewertung haben. Dies bezieht sich nicht nur auf die meist fehlenden Informationen über die Häufigkeit des Auftretens der UAW, sondern auch auf deren fragliche Kausalität. Oftmals erschwert auch die Qualität der UAW-Berichte eine belastbare Bewertung. Für die Nutzen-Risiko-Bewertung müssen die Risiken, die bei der Anwendung eines Arzneimittels auftreten können, gegen den möglichen Nutzen für den Patienten abgewogen

werden. Zum Teil profitieren bestimmte Patientengruppen besonders von einem Arzneimittel oder haben ein besonders hohes Risiko, eine bestimmte UAW zu erleiden. Eine besondere Herausforderung sind Klassenbewertungen, bei denen mehrere Arzneimittel einer Wirkstoffklasse oder einer Indikation miteinander vergleichend bewertet werden. Beispiele hierfür sind die Verfahren zu den Statinen 2001, zu den Coxiben 2005, zu den nicht steroidal Antiphlogistika (NSAIDs) 2006<sup>6</sup> oder das aktuell laufende Verfahren zu den Antifibrinolytika, das die Wirkstoffe Aprotinin,  $\epsilon$ -Aminocapronsäure und Tranexamsäure einbezieht.<sup>4-8</sup> Bei diesen vergleichenden Bewertungen ist die Datenlage für die einzelnen Wirkstoffe zum Teil sehr unterschiedlich. Dies liegt bei seit längerem zugelassenen Arzneimitteln an den fehlenden

**Tabelle: Europäische Risikobewertungsverfahren**

Verfahrensart	Rechtsgrundlage	Grund	Zulassungsart	Bindende Kommissionsentscheidung	Nationale Umsetzung mittels Stufenplanverfahren
Art. 31	Richtlinie 2001/83/EG	Gemeinschaftsinteresse, stoffspezifisch	gegenseitige Anerkennung*, dez.**, nat.***	+	+
Art. 32	Richtlinie 2001/83/EG	Widerspruchsverfahren nach Art. 31 oder 36 möglich	gegenseitige Anerkennung, dez., nat.	+	+
Art. 36	Richtlinie 2001/83/EG	Schutz der öffentlichen Gesundheit	gegenseitige Anerkennung, dez.	+	+
Art. 107 (2)	Richtlinie 2001/83/EG	Pharmakovigilanzmaßnahmen	gegenseitige Anerkennung, dez., nat.	+	+
Art. 20	Verordnung (EG) Nr. 726/2004		zentral****	+	-
Art. 5 (3)	Verordnung (EG) Nr. 726/2004	CHMP-Gutachten	zentral, gegenseitige Anerkennung, dez., nat.	-	+
Befassung in der Pharmakovigilanz-AG	Vol. 9A	PhVWP-Beschluss (Position Statement, Core SPC, Class review)	zentral, gegenseitige Anerkennung, dez., nat.	-	+

\* Verfahren der gegenseitigen Anerkennung

\*\* dezentrales Zulassungsverfahren

\*\*\* nationales Zulassungsverfahren

\*\*\*\* zentrales Zulassungsverfahren

umfangreichen klinischen Studien, sodass keine ausreichenden Daten vorliegen, die nach heutigem Stand zu erwarten wären. Es gibt aber auch Altarzneimittel, die über eine sehr gute Datenlage verfügen, da sie als Vergleichssubstanz in neueren klinischen Studien dienen. Oftmals liegen aber für vor Kurzem zugelassene Arzneimittel deutlich mehr Daten aus qualitativ hochwertigen, klinischen Studien vor. Solche Unterschiede in der Datenlage gab es zum Beispiel bei der Bewertung der NSAIDs, bei denen für die Wirkstoffe Diclofenac und Ibuprofen wegen ihres Einsatzes als Vergleichssubstanzen bei Coxibe-Studien deutlich bessere Daten vorlagen.

### NATIONALE UMSETZUNG

Für die Umsetzung einer europäischen Entscheidung auf nationaler Ebene sind Einzelmaßnahmen erforderlich, da teilweise noch eigenständige nationale Zulassungen existieren, die auch national angepasst werden müssen. Eine automatische Übernahme der Zulassungsänderungen ist nur bei zentral zugelassenen Arzneimitteln vorgesehen. Die Umsetzung eines Kommissionsbeschlusses mittels Stufenplanverfahren in Deutschland erfordert keine weitergehende Begründung, da dieser Beschluss die Begründung schon beinhaltet. Die Mitgliedstaaten können bei der Umsetzung nicht vom Wortlaut des Kommissionsbeschlusses abweichen.

Dagegen ergeben sich Ermessensspielräume für die einzelnen Mitgliedstaaten, wenn aus dem europäischen Risikobewertungsverfahren kein Kommissionsbeschluss hervorgeht. Dies ist zum Beispiel bei den Verfahren der Fall, die nur mit einem CHMP-Gutachten enden. Ein Beispiel ist das Heparin-Verfahren aus dem Jahr 2006. Das CHMP-Gutachten ermöglichte ein harmonisiertes Vorgehen in der EU, beließ aber gleichzeitig den einzelnen Mitgliedstaaten die Möglichkeit, bei ihren Maßnahmen die Versorgungssituation mit heparinhaltigen Arzneimitteln vor Ort zu berücksichtigen.<sup>9</sup> Auch Empfehlungen der Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP), einer dem CHMP zuarbeitenden Arbeitsgruppe aus weiteren Vertretern der Mitgliedstaaten, können die nationalen Behörden noch in gewissem Maße unterschiedlich umsetzen. Diese Empfehlungen haben für die Mitgliedstaaten hinsichtlich der nationalen Umsetzung keinen bindenden Charakter. Sie gelten jedoch als aktueller Stand der Wissenschaft. Abschließend werden die Maßnahmen in Deutschland den betroffenen Fachkreisen oft mit einem sogenannten Rote-Hand-Brief oder einem anderen Informationsschreiben der Zulassungsinhaber bekannt gemacht, die mit den nationalen Behörden abgestimmt sind.

### REFERENZEN

1. Richtlinie 2001/83/EG ergänzt durch Richtlinie 2008/29/EG des Europäischen Parlaments und des Rates
2. Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ergänzt durch Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates
3. Thiele A et al.: Pharmakovigilanz-Verfahren in der Europäischen Union. Pharm Ind. 1997;59(8):649-658
4. Sica DA, Gehr TW: Rhabdomyolysis and statin therapy: relevance to the elderly. Review. Am J Geriatr Cardiol. 2002;11(1):48-55
5. CHMP Opinion following an Article 31 referral for all medicinal products containing celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, paracoxib, and valdecoxib Doc. Ref. EMEA/CHMP/324332/2005
6. CHMP Questions and answers on the review of non-selective NSAIDs Doc. Ref. EMEA/410862/2006
7. CHMP Monthly Report Doc. Ref. EMA/CHMP/190774/2010 March 2010
8. Entscheidung der Kommission vom 15.02.2008 betreffend die Zulassungen eines Humanarzneimittels mit dem Wirkstoff "Aprotinin" gemäß Artikel 107 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates. Dok. Ref. K(2008)744
9. CHMP Assessment report for medicinal products containing or derived from heparin under Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 Doc. Ref. EMEA/CHMP/278280/2008

### FAZIT

Arzneimittlerisiken werden in der Europäischen Union in der Regel auch bei rein nationalen Zulassungen nicht mehr national, sondern auf europäischer Ebene bewertet und durch entsprechende regulatorische Maßnahmen minimiert. Dies engt zwar den Handlungsspielraum der nationalen Arzneimittelbehörden für Maßnahmen in ausschließlich eigener Zuständigkeit ein, auf der anderen Seite haben die Behörden nun aber auch die Möglichkeit, EU-weit geltende Veränderungen mitzubestimmen und durchzusetzen. Die Harmonisierung des Arzneimittelmarktes dient der Sicherheit der Patienten, da die Entscheidungen in den Zulassungsverfahren und möglicherweise nach der Zulassung stattfindenden Risikobewertungsverfahren auf einer breiteren wissenschaftlichen Grundlage stehen als bisher. Für die pharmazeutische Industrie hat die Möglichkeit des EU-weit harmonisierten Arzneimittelmarktes ebenfalls Vorteile bei der Umsetzung von Maßnahmen zur Arzneimittelsicherheit.

## // Untersuchungen zur Thrombogenität von therapeutischen Immunglobulinen //

H. KÖNIG

M. ETSCHIED

(PEI)

**Eine Forschergruppe aus der Abteilung Hämatologie des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) arbeitet seit Jahren intensiv an der Entwicklung von Methoden zum Nachweis möglicher Thrombogenität in Blutprodukten. Eines der Ziele besteht in der Entwicklung eines universellen Thrombin-Generierungstests, der es ermöglicht, im Labor ein erhöhtes Thromboserisiko durch aktivierte Gerinnungsfaktoren in diesen Produkten zu erkennen. Die Bedeutung eines solchen Tests für die Arzneimittelsicherheit wurde im August letzten Jahres deutlich, als gehäuft thromboembolische Komplikationen nach Gabe eines intravenösen Immunglobulinpräparates gemeldet wurden. Durch Untersuchungen des betroffenen Präparates mit Hilfe bereits etablierter sowie neuartiger Tests durch Hersteller, PEI und andere Prüflaboratorien konnte die Ursache für die thromboembolischen Komplikationen identifiziert werden. Der Hersteller führte Änderungen im Herstellungsprozess ein, wodurch eine erhöhte Thrombogenität des Produktes vermieden werden kann.**

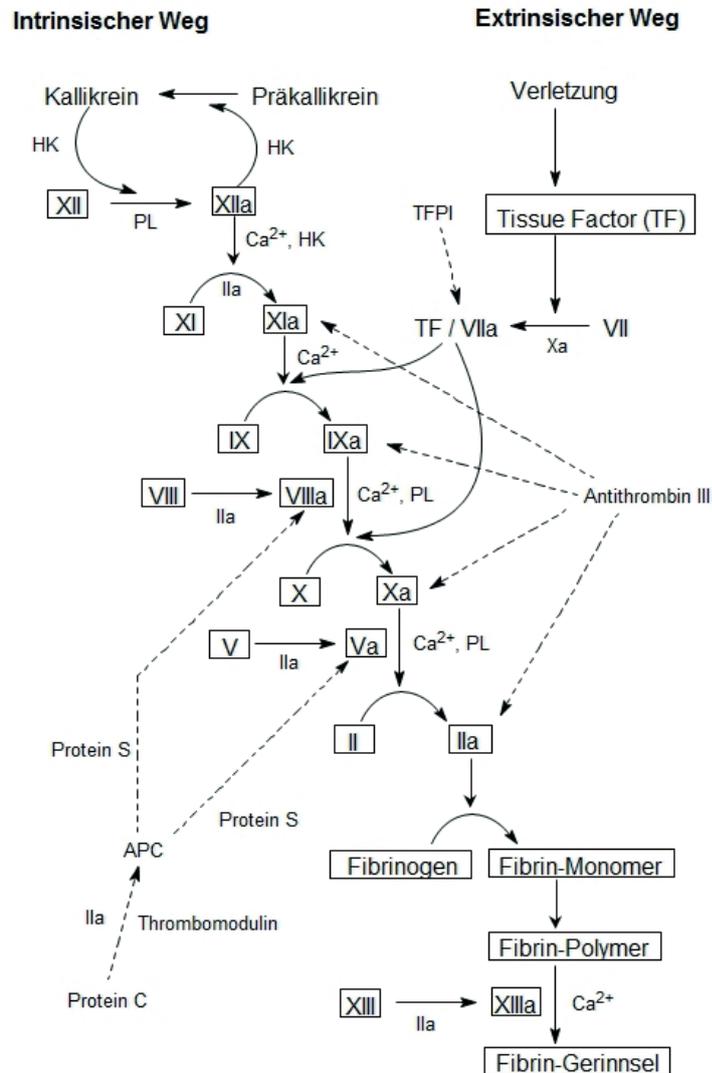
### HINTERGRUND

Immunglobuline zur intravenösen Gabe (IVIG) werden zur Antikörpersubstitution bei Immundefizienzen sowie zur Immunmodulation bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Eine sehr seltene Nebenwirkung bei der Gabe therapeutischer intravenöser Immunglobuline sind thromboembolische Ereignisse (TEE) wie Herzinfarkt, Lungenembolie und tiefe Beinvenenthrombosen. Als ursächlich wurde in der Literatur insbesondere der relative Anstieg der Blutviskosität durch hohe Immunglobulingaben bei Patienten mit Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse diskutiert, wie zum Beispiel Hypertonie, Diabetes mellitus, schwere Hypovolämie, Thrombophilie oder anamnestiche bekannte TEE. Im Sommer vergangenen Jahres wurden vermehrt TEE nach Gabe einzelner Chargen eines bestimmten IVIG berichtet, für das in der Folge das Ruhen der Zulassung angeordnet wurde. Immunglobuline unterliegen der staatlichen Chargenprüfung. Die Testmethoden sind im Europäischen Arzneibuch vorgegeben und beinhalten unter anderem einen Test zur Bestimmung des Präkallikreinaktivators, eines aktiven Fragments des Gerinnungsfaktors XII. Weitergehende Tests auf potenzielle prokoagulatorische Verunreinigungen sind jedoch bisher nicht vorgeschrieben.<sup>1,2</sup>

### ENTWICKLUNG EINES UNIVERSELLEN TESTS AUF THROMBOGENITÄT

Schon lange wird in der Abteilung Hämatologie das Ziel verfolgt, einen universellen Test auf Thrombogenität zu entwickeln, um eine aufwendige Analyse von Einzelkomponenten mit Risikopotenzial zu vermeiden. Der gegenwärtige Stand der Technik erlaubt allerdings noch keine gleichzeitige Analyse aller plasmatischen und zellulären Gerinnungsereignisse. Ein von Dr. Herbert König und Kollegen entwickelter Thrombin-Generierungstest<sup>3</sup> wurde zur Analyse von IVIG-Chargen modifiziert, um eine maximale Sensitivität zu erreichen.<sup>4</sup> Eine hohe Sensitivität ist deswegen unabdingbar, weil bereits sehr geringe Konzentrationen thrombogener Komponenten in IVIG durch den enzymatischen Verstärkungsmechanismus (siehe Abbildung 1) beim behandelten Patienten zu thromboembolischen Komplikationen führen können.

Die Modifikation besteht im Wesentlichen in der Verwendung eines speziellen Plasmas, das als Matrix für die Analyse verwendet wird. Schon bei der Blutabnahme ist es nicht zu vermeiden, dass der Faktor XII zumindest teilweise aktiviert wird und in der Folge auch FXI. Dadurch liegen schon im frischen



**Abbildung 1:** Schema der Gerinnung. Die Gerinnungsfaktoren sind mit römischen Ziffern bezeichnet, ihre aktivierten Pendanten werden durch den Zusatz „a“ gekennzeichnet. Pfeile kennzeichnen Aktivierungswege, gestrichelte Pfeile bedeuten inhibitorische Aktivitäten.  
 HK=hochmolekulares Kininogen; PL=Phospholipide; TFPI=tissue factor pathway inhibitor  
 (Quelle: aus Keller<sup>8</sup> und mod. nach Davie et al.<sup>9</sup>)

Plasma Spuren aktivierter Gerinnungsfaktoren vor mit der Konsequenz, dass ohne Zugabe zusätzlicher Initiatoren die Gerinnung gestartet wird, sobald Calcium und Phospholipide als essenzielle Kofaktoren zugegeben werden. Dies macht einen Nachweis sehr geringer Spuren an prokoagulatorischen Kontaminationen im Untersuchungsgut sehr schwer. Um die Aktivierung von Gerinnungsfaktoren weitgehend zu unterdrücken, wird das Blut mit speziell für diese Zwecke präparierten Blutabnahmeröhrchen abgenommen. Diese Röhrchen enthalten zusätzlich zu einem generellen Inhibitor der Gerinnung (Citratpuffer) noch einen Inhibitor aus Mais, corn trypsin inhibitor (CTI)<sup>5</sup>, welcher im Blut selektiv FXIIa inhibiert und somit eine Aktivierung des FXI verhindert beziehungsweise reduziert.

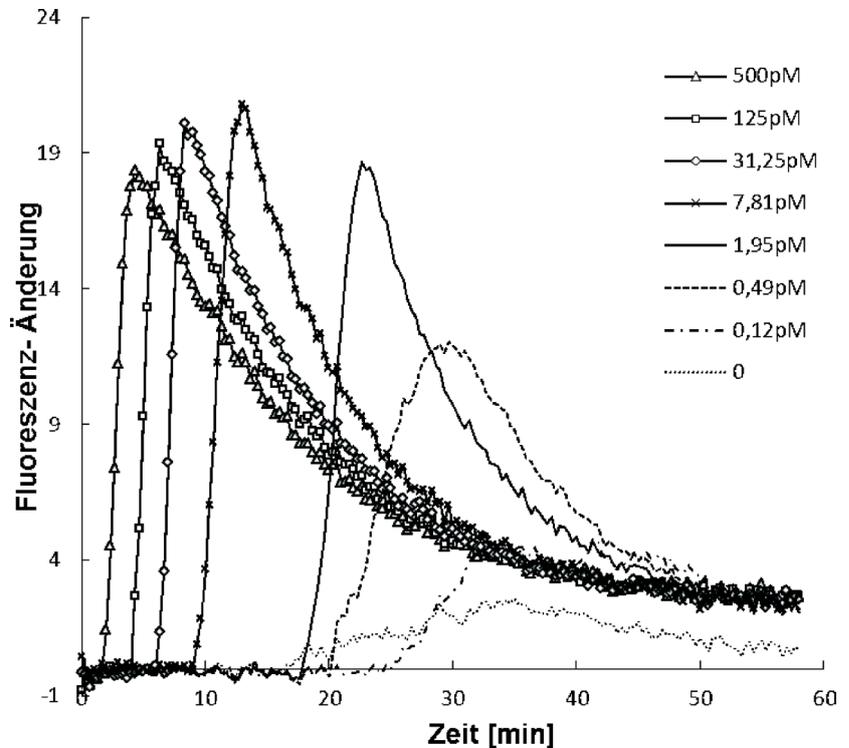


Abbildung 2:

Thrombinbildungsrate als Funktion von FXIa. FXIa wird in unterschiedlichen Konzentrationen (0–500 pM) mit CTI-Plasma gemischt und im Thrombin-Generierungstest analysiert. Die Kurven stellen die Fluoreszenzänderung pro Zeit ( $\Delta F/\Delta t$ ) dar. Der Zeitpunkt der maximalen Thrombinbildungsrate wird als time to peak TTP definiert.

Derartig hergestelltes Plasma (CTI-Plasma) dient als Matrix für die Analyse prokoagulatorischer Inhaltsstoffe. Hierbei werden die zu untersuchenden Proben in einem geeigneten Verhältnis mit CTI-Plasma gemischt und mit Phospholipiden als Imitator von Blutplättchen und einem fluorogenen Substrat für Thrombin (das die eigentliche Gerinnung auslösende Enzym) versetzt. Durch Zugabe von Calciumchlorid wird das Citrat komplexiert und damit die Gerinnungskaskade gestartet. Befinden sich in der zu untersuchenden Probe prokoagulatorische Substanzen, so sollte sich dies in einer beschleunigten Thrombinbildung zeigen, was durch den Umsatz des fluorogenen Substrates für Thrombin und dadurch Freisetzung von Fluoreszenz in einem geeigneten Fotometer gemessen werden kann. In Abbildung 2 ist der Einfluss steigender Konzentrationen von Faktor XIa auf die Thrombinbildung gezeigt. Unter den gewählten Bedingungen ist die Zeit bis zur maximalen Thrombinbildung (Thrombinpeak) diejenige Messgröße, welche am besten mit der Menge an FXIa-Initiatormolekülen korreliert.

In vergleichenden Experimenten konnten die PEI-Forscher zeigen, dass ihr Thrombin-Generierungstest nicht nur als ein universelles Testsystem zum Nachweis und zur Quantifizierung von Aktivatoren der Gerinnung in Blutprodukten geeignet<sup>4</sup>, sondern bezüglich Sensitivität sogar dem etablierten Test auf aktivierte Faktoren (NAPTT) überlegen ist. Der NAPTT ist im Europäischen Arzneibuch für das Testen von Prothrombinkomplexen und gereinigtem Faktor IX, nicht aber von IVIG vorgesehen. Der modifi-

zierte Test zeigt aber auch einen allgemeinen Schwachpunkt solcher Analysen auf, der darin besteht, dass Absolutwerte (fixe Zeiten) als Bewertungskriterien herangezogen werden. Da Plasma schwer zu standardisieren ist, sollte überlegt werden, ob statt absoluter Werte relative Werte zur Evaluierung herangezogen werden und als Bemessungsgrundlage ein geeigneter Quotient ermittelt wird. Dies würde im vorliegenden Fall darauf hinauslaufen, dass keine absolute Zeit bis zum Thrombinpeak als Grundlage für die Bewertung von Chargen festgelegt wird, sondern eine Verkürzung dieser Zeit um einen noch zu definierenden Prozentsatz gegenüber einer Referenz als Grenzwert toleriert werden kann.

## REFERENZEN

1. Marie I et al.: Intravenous immunoglobulin associated arterial and venous thrombosis; report of a series and review of the literature. *Br J Dermatol.* 2006;155(4):714-721
2. Paran D et al.: Venous and arterial thrombosis following administration of intravenous immunoglobulins. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2005;16(5):313-318
3. Tapp HJ et al.: Calibrating thrombin generation in different samples: Less effort with a less efficient substrate. *Open Atheroscler Thromb.* 2009;2: 6-11
4. Grundmann C et al.: Modified thrombin generation assay: Application to the analysis of immunoglobulin concentrates: *Webmedcentral Immunotherapy.* 2010;1(11):WMC001116
5. Hochstrasser K et al.: On plant protease inhibitors, I. Purification and characterization of the trypsin inhibitor from corn. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem.* 1967;348:1337-1340
6. Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, Hoffman M: Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. *Am J Hematol.* 2000;65: 30-34
7. Etscheid M et al.: Identification of kallikrein and FXIa as impurities in therapeutic immunoglobulins: Implications for the safety and control of intravenous blood products. *Vox Sanguinis.* 2011; in press
8. Keller T: Isolierung und Charakterisierung eines bakteriellen Prothrombin-Aktivators, Dissertation 2001, Technische Universität Darmstadt und Paul-Ehrlich-Institut, Langen
9. Davie EW & Ratnoff OD: Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science.* 1964;145:1310-1312

## UNTERSUCHUNGEN DES PEI ZUR URSACHE THROMBOEMBOLISCHER KOMPLIKATIONEN

Wissenschaftler der Abteilung Hämatologie um Dr. Michael Etscheid untersuchten am PEI das Proteaseprofil in Immunglobulinpräparaten, um darüber eventuell vorhandene aktivierte Gerinnungsfaktoren zu identifizieren. Frühere Untersuchungen gaben Hinweise darauf, dass Komponenten des Kontaktphasensystems der Gerinnung, wie zum Beispiel FXI, in IVIG-Chargen vorhanden sein können.<sup>6</sup> Ob allerdings auch die aktivierte Form des FXI (FXIa) in den Präparaten vorliegt, lässt sich schwer eindeutig nachweisen, da Substrate und physiologische Inhibitoren meist zu unspezifisch sind. Mithilfe einer Kombination von Inhibitoren, verschiedenen Farbsubstraten sowie antikörperbasierten Nachweistests (ELISA) wiesen die PEI-Wissenschaftler zwei unterschiedliche Proteasen in den betroffenen IVIG-Chargen als Verunreinigung nach.<sup>7</sup> Dabei handelte es sich um die Proteasen Plasmakallikrein und FXIa. Basierend auf der Selektivität von Antikörpern konnten spezielle Tests auf die aktivierten Formen dieser Proteasen etabliert werden. Neben enzymatisch aktivem Kallikrein wurde auch FXIa eindeutig nachgewiesen und mengenmäßig erfasst. Alle Chargen des betroffenen IVIG, die thromboembolische Komplikationen ausgelöst hatten, wiesen eine signifikant erhöhte FXIa-Konzentration auf, die mit einer verkürzten Gerinnungszeit in einem Test auf aktivierte Faktoren (nicht aktivierte partielle Thromboplastinzeit, NAPTT) korrelierte. In einem modifizierten FXIa-spezifischen Gerinnungstest verursachten nur die IVIG-Chargen mit hohem FXIa-Gehalt eine Verkürzung der Gerinnungszeit, was ein weiterer Hinweis darauf ist, dass es sich bei FXIa um das thrombogene Agens in den betroffenen IVIG-Chargen handelt.

## FAZIT

Im Sommer des vergangenen Jahres fielen bestimmte Chargen eines IVIG durch vermehrte Meldungen thromboembolischer Komplikationen auf, die zum Ruhen der Zulassung führten. In der Zwischenzeit konnte die Ursache dieser Nebenwirkungen identifiziert werden. Diese neuen Erkenntnisse wurden bei der Herstellung des IVIG-Präparates berücksichtigt. Nach entsprechender Änderung des Herstellungsverfahrens kann nun eine erhöhte Thrombogenität des Produktes vermieden werden. Dies wird darüber hinaus durch einen vom Hersteller eingeführten Thrombingenerierungstest zur Freigabe der Chargen des betroffenen IVIG sichergestellt. Dieser Test wird ebenfalls durch das Paul-Ehrlich-Institut zur staatlichen Chargenfreigabe des betreffenden IVIG verwendet. Das Paul-Ehrlich-Institut hat in Umsetzung der Entscheidung der Europäischen Kommission vom 30.05.2011 über den Ausgang des Verfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG das Ruhen der Zulassung für das betroffene Präparat mit Wirkung vom 01.06.2011 aufgehoben.

## NEUES IN KÜRZE

### IMPfstoffe PREVENAR® UND ACT-HIB® WERDEN IN JAPAN WIEDER ANGEWENDET

Am 11.03.2011 hat das Paul-Ehrlich-Institut darüber informiert, dass in Japan der Gebrauch von Prevenar® (siebenvalenter Pneumokokkenimpfstoff) und Act-HIB® (Impfstoff gegen Haemophilus influenzae B) ausgesetzt wurde ([www.pei.de](http://www.pei.de)). Seit dem 01.04.2011 werden die beiden Impfstoffe in Japan wieder verwendet. Die zu diesem Thema durchgeführten Untersuchungen haben keinen Hinweis auf einen direkten kausalen Zusammenhang zwischen der Impfung und den berichteten Todesfällen ergeben. Die japanische Arzneimittelbehörde MHLW hat eine Änderung der Packungsbeilagen empfohlen. In Deutschland bzw. in der Europäischen Union ergeben sich keine Änderungen. [www.pei.de](http://www.pei.de)

### STUFENPLANVERFAHREN ZU DEN FIBRATEN: UMSETZUNG DES BESCHLUSSES DER EU-KOMMISSION

Das BfArM setzt den Beschluss der EU-Kommission über die Änderung der Zulassung für Arzneimittel aus der Gruppe der Fibrat vom 28.2.2011 per Stufenplanbescheid um. Die Änderungen in den Produktinformationen betreffen die Anwendungsgebiete (u. a. Angaben zu Patientengruppen, die wahrscheinlicher von der Behandlung mit Fibraten profitieren) und Informationen über die pharmakodynamischen Eigenschaften. Es liegen Belege dafür vor, dass die Behandlung mit Fibraten die Häufigkeit von Ereignissen bei koronaren Herzerkrankungen reduziert. Es liegen jedoch keine Hinweise für einen positiven Effekt im Hinblick auf die Gesamt mortalität in der primären oder sekundären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen vor. Die geänderten Texte und Bescheide können abgerufen werden unter: [http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/DE/RV\\_STP/stp-fibrate2-neu.html](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/DE/RV_STP/stp-fibrate2-neu.html)

### DEUTSCHLANDWEITE NARKOLEPSIE-STUDIE HAT BEGONNEN

Daten aus Finnland und Schweden deuten auf ein erhöhtes Risiko für Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung gegen die pandemische Grippe (Pandemrix®) hin. Anfang Mai startete das Paul-Ehrlich-Institut in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) eine deutsch-

landweite epidemiologische Studie, in der der Frage eines möglichen Zusammenhangs nachgegangen wird.

[www.pei.de](http://www.pei.de)

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat inzwischen eine Anpassung der Fachinformation für Pandemrix® bezüglich der bisherigen Erkenntnisse zum Narkolepsierisiko empfohlen.

[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

### ANTRAG AUF UNTERSTELLUNG VON PARACETAMOL UNTER DIE VERSCHREIBUNGSPFLICHT

Arzneimittel mit dem Wirkstoff Paracetamol zur oralen Anwendung bei Packungen mit nicht mehr als 10g Paracetamol sowie zur rektalen Anwendung sind bisher in Deutschland verschreibungsfrei erhältlich. Dem BfArM liegt aktuell ein Antrag vor, Paracetamol künftig ohne Ausnahme der Verschreibungspflicht zu unterstellen. Dieser Antrag wird zur 67. Sitzung am 05.07.2011 im Sachverständigenausschuss für Verschreibungspflicht behandelt. Der Sachverständigenausschuss hat die Funktion, das Bundesministerium für Gesundheit in Fragen der Einstufung von Wirkstoffen bezüglich Verschreibungs- beziehungsweise Apothekenpflicht zu beraten und wird zu diesem Antrag eine Empfehlung abgeben. <http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/Verschreibungspflicht/Protokolle/67Sitzung/top3.html>

### ANALOGIE BEZÜGLICH DES WARNHINWEISES ZU THROMBOEMBOLISCHEN EREIGNISSEN (TEE) IN DEN FACHINFORMATIONEN VON BERIGLOBIN® UND VIVAGLOBIN®

CSL Behring hat im April 2011 eigenverantwortlich aus Analogiegründen zu den Änderungen bei Vivaglobin® auch für das Immunglobulin Beriglobin® eine Änderung der Fachinformation angezeigt. Darin wird ebenfalls auf das potenzielle Risiko von TEE als Nebenwirkung bei hochdosierter subkutaner Gabe aufmerksam gemacht. Seit 1991 wurde nur ein TEE-Verdachtsfall für Beriglobin® nach intramuskulärer Gabe gemeldet.

# NEUES IN KÜRZE

## STUFENPLANVERFAHREN ZU MÖGLICHEN KLASSENEFFEKTEN DER STATINE

Für Arzneimittel mit den Wirkstoffen Atorvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Simvastatin, Lovastatin oder Rosuvastatin hat das BfArM mit Bescheid vom 21.03.2011 angeordnet, dass die Produktinformationen ergänzt werden mit Hinweisen auf das Risiko des Auftretens von Schlafstörungen, Gedächtnisverlust,

sexuellen Störungen, Depression und interstitieller Pneumopathie. Diese Nebenwirkungen sind als mögliche Klasseneffekte der Statine anzusehen. Die geänderten Texte und Bescheide können abgerufen werden unter: [http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/DE/RV\\_STP/stp-statine-neu.html](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/DE/RV_STP/stp-statine-neu.html)

## STUFENPLANVERFAHREN ZU ANTIEPILEPTIKA HINSICHTLICH SUIZIDALEM VERHALTEN / SUIZID

Im Rahmen des Stufenplanverfahrens zu Antiepileptika hat das BfArM im April 2011 Bescheide zur Aufnahme von Warnhinweisen und Hinweisen auf Nebenwirkungen hinsichtlich des Auftretens von suizidalem Verhalten und Suizid in die Produktinformationen erlassen. Betroffen sind folgende Stoffe: Carbamazepin, Valproinsäure, Felbamat, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Topiram, Oxcarbazepin, Tiagabin, Vigabatrin, Clobazam, Clonazepam, Ethosuximid, Mesuximid, Phenytoin, Primidon, Sultiam und Kaliumbromid. Betroffen sind diejenigen pharmazeutischen Unternehmer, die die Fach- und Gebrauchsinformationen nach der Anhörung nicht im Rahmen eigenverantwortlicher Maßnahmen aktualisiert haben. Die geänderten Texte und Bescheide können abgerufen werden unter: [http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/DE/RV\\_STP/stp-antiepileptika-neu.html](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/DE/RV_STP/stp-antiepileptika-neu.html)

## STUFENPLANVERFAHREN ZU FLUORCHINOLONEN HINSICHTLICH QT-ZEIT-VERLÄNGERUNG

Das BfArM ordnete im März 2011 die Aktualisierung der Produktinformationen zu Fluorchinolonen an, nachdem die Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP) des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA die Arzneimittelgruppe der Fluorchinolone hinsichtlich des Risikos für das Auftreten einer QT-Zeit-Verlängerung neu bewertet hat. In den entsprechenden Abschnitten der Fach- und Gebrauchsinformationen werden Hinweise zum Risiko für das Auftreten von Verzögerungen der Weiterleitung von elektrischen Signalen im Herzen (Verlängerung der QT-Zeit) ergänzt. Die geänderten Texte und Bescheide können abgerufen werden unter: [http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/DE/RV\\_STP/stp-fluorchinolone-neu.html](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/DE/RV_STP/stp-fluorchinolone-neu.html)

## BEKANNTMACHUNG DER EMA ZUR MÖGLICHEN STRAHLENBELASTUNG VON ARZNEIMITTELN MIT HERSTELLUNGSTÄTTEN IN JAPAN

Das BfArM weist auf die in Abstimmung mit den europäischen Zulassungsbehörden erfolgte öffentliche Bekanntmachung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) vom 04.05.2011 nach dem Austritt erhöhter radioaktiver Strahlung aus dem Atomkraftwerk Fukushima Daiichi in Japan hin. Die EMA versichert, dass das Risiko einer Strahlenbelastung von Arzneimitteln, wenn überhaupt vorhanden, sehr gering ist. Lediglich eine kleine Anzahl von Arzneimitteln wird in den entsprechenden Präfekturen nahe der Unglücksstelle (Fukushima, Gunma, Ibaraki, Tochigi, Miyagi, Yamagata, Nii-

gata, Nagano, Yamashi, Saitama, Tokio und Chiba) hergestellt und ist deshalb potenziell davon betroffen. Diese Versicherung gründet auf einem Informationsaustausch zwischen den zuständigen japanischen Behörden, der japanischen Arzneimittelbehörde (Ministry of Health, Labour and Welfare – MHLW), dem Ministerium für Land-, Forstwirtschaft und Fischerei (Ministry for Agriculture, Forestry and Fisheries – MAFF) und mit den europäischen Behörden sowie mit anderen regulatorischen Partnern weltweit. Vorsorglich gelten die gleichen Maßnahmen, wie sie für Lebensmittel

und Tierfutter in der Europäischen Union nach dem Unglück festgelegt worden sind. Die pharmazeutischen Unternehmer sind verantwortlich für die Sicherstellung der fortgesetzten Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit der Arzneimittel. Darüber hinaus sind die davon in Mitleidenschaft gezogenen pharmazeutischen Unternehmer angehalten, die Belastung mit den Radionukliden Iod-131, Caesium-134 und Caesium-137 vor dem Export aus Japan zu bestimmen. <http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/DE/RI/2011/RI-strahlenbelastung.html>

# AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

**16.05.2011 ROTE-HAND-BRIEF ZU VECTIBIX® (PANITUMUMAB)**

Amgen GmbH informiert die Fachkreise über das Auftreten von Fällen von schwerwiegender Keratitis und ulzerativer Keratitis unter der Behandlung mit Vectibix®. Patienten mit Anzeichen einer Keratitis sollten umgehend an einen Augenarzt verwiesen werden. Bei Bestätigung der Diagnose einer ulzerativen Keratitis sollte die Behandlung mit Vectibix® unterbrochen oder abgebrochen werden.

[LINK](#)  
ZUM BEITRAG

**26.04.2011 INFORMATIONSBRIEF ZU ANEMET® 200 mg FILMTABLETTEN (DOLASETRON)**

Wegen des erhöhten Arrhythmierisikos unter Dolasetron zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei zytostatischer Chemotherapie von Erwachsenen verzichtet Sanofi-Aventis Deutschland GmbH als eigenverantwortliche Vorsichtsmaßnahme auf diese Zulassung. Das Arzneimittel Anemet® 200 mg Filmtabletten wird aus den Apotheken zurückgerufen. Für die Patienten sollten andere verfügbare Therapieoptionen in Betracht gezogen werden. Die Zulassung zu Anemet® 100 mg i.v. hatte das Unternehmen bereits zuvor zurückgezogen.

[LINK](#)  
ZUM BEITRAG

**21.04.2011 ROTE-HAND-BRIEF ZU THALIDOMID CELGENE® (THALIDOMID)**

Celgene GmbH informiert über das erhöhte Risiko für das Auftreten von arteriellen thromboembolischen Ereignissen bei Patienten, die mit Thalidomid behandelt werden. Die betroffenen Patienten wiesen häufig bereits vor Therapiebeginn zusätzliche Risikofaktoren für das Auftreten von venösen thromboembolischen Ereignissen auf. Es wird empfohlen, alle beeinflussbaren Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Hypertonie, Hyperlipidämie) zu mindern. Eine Thromboseprophylaxe sollte unter Würdigung aller Faktoren vor Therapiebeginn mit Thalidomid abgewogen werden.

[LINK](#)  
ZUM BEITRAG

**11.04.2011 ROTE-HAND-BRIEF ZU THYROGEN® (THYROTROPIN ALFA)**

Genzyme GmbH informiert über produktionsbedingte Lieferengpässe bis voraussichtlich Juli 2011. Thyrogen® ist zur Diagnose und Therapie nach einer Thyreoidektomie bei Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom zugelassen. Die Europäische Arzneimittelagentur empfiehlt für diesen Zeitraum, Thyrogen® nur bei denjenigen Patienten einzusetzen, die das Absetzen der Schilddrüsenhormone nicht tolerieren oder bei denen ein Schilddrüsenhormontzug nicht den gewünschten Therapieerfolg erzielen würde.

[LINK](#)  
ZUM BEITRAG

**08.04.2011 INFORMATIONSBRIEF ZU ONSENAL® (CELECOXIB)**

Pfizer Pharma GmbH informiert in Absprache mit der Europäischen Arzneimittelagentur und dem BfArM über die freiwillige Marktrücknahme von Onsenal® im Anwendungsgebiet Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP). Die Marktrücknahme resultiert daraus, dass es aufgrund des nur langsam fortschreitenden Einschlusses von Patienten in die Postmarketingstudie „CHIP“ nicht gelungen ist, die vom Ausschuss für Humanarzneimittel CHMP zur Bestätigung des klinischen Nutzens von Celecoxib bei FAP geforderten Wirksamkeitsdaten vorzuweisen.

[LINK](#)  
ZUM BEITRAG

**01.04.2011 ROTE-HAND-BRIEF ZU REVLIMID® (LENALIDOMID)**

Celgene GmbH informiert über das potenziell erhöhte Risiko für das Auftreten von primären Zweitumoren bei Patienten, die im Rahmen klinischer Studien außerhalb der zugelassenen Indikation mit Revlimid® (Lenalidomid) behandelt werden. Daher wird derzeit das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Lenalidomid in der zugelassenen Indikation vom CHMP überprüft. Zugelassen ist Revlimid® in der EU in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. Derzeit gibt es keine Empfehlung, die Anwendung von Lenalidomid bei Patienten, die im Rahmen der in der EU zugelassenen Indikation behandelt werden, zu verschieben, zu ändern oder einzuschränken. Die Ärzte sollten auf das Auftreten von primären Zweittumoren achten und solche Ereignisse gemäß den geltenden Vorgaben umgehend melden.

[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](http://www.bfarm.de) --> Pharmakovigilanz (Arzneimittelsicherheit) --> Risikoinformationen

PEI: [www.pei.de/rhb](http://www.pei.de/rhb)