

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 2 | Juni 2012

ARZNEIMITTEL IM BLICK

Orlistat: Bewertung des hepatotoxischen Risikos innerhalb eines Verfahrens zur Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch den CHMP	03
Pharmakogenetik schwerwiegender kutaner Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel: Konsequenzen für die Produktinformationen?	06
Risikominimierungsmaßnahmen und ihre Wirksamkeit am Beispiel von Pradaxa® (Dabigatranetexilat)	10
Erhöhte Melderate von schweren hämolytischen Reaktionen nach der intravenösen Gabe von Immunglobulinen	15

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

UAW-Meldung durch Patienten – spezielles Internetportal geplant	18
---	----

FORSCHUNG

Insertionsonkogenese bei der Gentherapie monogenetischer Erbkrankheiten	22
---	----

NEUES IN KÜRZE

Meldungen aus BfArM und PEI	27
-----------------------------	----

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 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>) 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

// Orlistat: Bewertung des hepatotoxischen Risikos innerhalb eines Verfahrens zur Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch den CHMP //

T. MEIER
(BfArM)

Der europäische Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) beendet seine Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Orlistat. Er kommt zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis weiterhin positiv ist, empfiehlt allerdings eine Harmonisierung der Produktinformationen im Hinblick auf hepatotoxische Nebenwirkungen.

WIRKSTOFF UND ZULASSUNGSSTATUS

Bei Orlistat handelt es sich um einen lokal im Darm wirkenden Lipaseinhibitor. Der Wirkstoff inaktiviert die Darm- und Pankreaslipasen. Dadurch werden mit der Nahrung zugeführte Triglyzeride nicht in resorbierbare Fettsäuren und Monoglyzeride gespalten, sondern unverändert mit den Fäzes ausgeschieden. Auf diese Weise verhindert Orlistat die Aufnahme von Nahrungsfetten aus dem Darm und wirkt damit als peripheres Anorektikum.

Es ist zur Behandlung von adipösen Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI) von über 30 kg/m² bzw. einem BMI über 28 kg/m² und begleitenden Risikofaktoren in Verbindung mit einer leicht hypokalorischen Diät indiziert.¹

Pharmakokinetische Untersuchungen im Rahmen der Zulassung haben eine minimale Resorption des nicht metabolisierten Wirkstoffs nach oraler Gabe gezeigt. So passiert Orlistat den Darm fast vollständig unresorbiert und wird über die Fäzes wieder ausgeschieden.

Entsprechend dem Wirkmechanismus treten je nach Fettanteil der Nahrung hauptsächlich gastrointestinale Nebenwirkungen in Form von Stuhldrang, Abgang von fettigen/ölgigen Stühlen oder Diarrhöen auf. Bauchschmerzen, Blähungen und abdominelles Spannungsgefühl können ebenfalls die Behandlung begleiten. Auf Grund der geringeren Fettaufnahme kann es zu einem Mangel an fettlöslichen Vitaminen kommen.

Orlistat wurde erstmals 1998 als Hartkapsel in der 120-mg-Stärke unter dem Namen Xenical® in Europa in einem zentralen Verfahren zugelassen. 2007 folgte die Zulassung der 60-mg-Stärke unter dem Namen alli® und 2010 die 27-mg-Stärke als Kautablette.

BERICHTE ZU LEBERSCHÄDEN UND BEWERTUNG DURCH DEN CHMP

Erste Berichte zu hepatischen Nebenwirkungen kamen 2001 aus der Spontanberichtserfassung zu Xenical® und hatten die Aufnahme von hepatischen Nebenwirkungen in den Produktinformationen zur Folge. Seitdem sind Nebenwirkungsmeldungen zu Leberschäden unter besonderer Beobachtung.

Berichte über das Auftreten schwerer Leberreaktionen im Zusammenhang mit der Einnahme von Orlistat-haltigen Arzneimitteln aus der Spontanberichtserfassung führten im August 2011 dazu, dass die Europäische Kommission den europäischen Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) beauftragte, das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Orlistat neu zu bewerten. Dazu wurden zwei (Referral-)Verfahren initiiert: ein Verfahren nach Art. 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 für die zentral zugelassenen Produkte und eines nach Art. 31 der Richtlinie 2001/83/EG für die national zugelassenen Produkte.

Diese Verfahren hatten in erster Linie die Aufgabe, das hepatotoxische Risiko von Orlistat und seine Bedeutung für das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Wirkstoffes zu untersuchen.²

Im Zeitraum von August 2009 bis Januar 2011 wurden vier Fallberichte von Patienten mit schweren Leberschäden gemeldet, bei denen eine ursächliche Beteiligung von Xenical® nicht ausgeschlossen werden konnte; darunter ein Fall von Leberversagen mit tödlichem Ausgang und ein Fall, der zu einer Lebertransplantation führte. In Verbindung mit der Einnahme von alli® wurden im Zeitraum zwischen der Zulassung im Mai 2007 und Januar 2011 neun Fälle von Leberversagen mit einem möglichen Kausalzusammenhang gemeldet.

Bei der systematischen Analyse aller Berichte aus den weltweiten Datenbanken der pharmazeutischen Unternehmer in der Zeit seit 1998 begutachtete der CHMP insgesamt 881 Berichte über arzneimittelassozierte hepatische Ereignisse im Zusammenhang mit Orlistat-haltigen Arzneimitteln. Die meisten berichteten Nebenwirkungen waren nicht schwerwiegend und betrafen Transaminasenerhöhungen. Nur in 21 Fällen von schweren lebertoxischen Reaktionen wurde der Zusammenhang mit der Einnahme von Xenical® als zumindest möglich erachtet; darunter neun Fälle von Leberversagen mit tödlichem Ausgang und sechs, die zu einer Lebertransplantation führten. Im Zusammenhang mit der Einnahme von alli® wurden 18 Fälle von schwerer Hepatotoxizität registriert.

Bei einer Vielzahl der gemeldeten Fälle wurden entweder Begleitumstände wie leberschädigende Grunderkrankungen oder die Einnahme anderer Arzneimittel mit lebertoxischem Potenzial für das Auslösen der Leberreaktionen verantwortlich gemacht. In anderen Fällen war die Datenlage nicht ausreichend, um den Kausalzusammenhang überhaupt zu bewerten.

Es wurden keine spezifischen Muster der Leberschädigung bei den gemeldeten Fällen gesehen.

Ein Mechanismus, über den Orlistat die Leber schädigen könnte, ist nicht bekannt.

Da Orlistat pharmakokinetischen Studien zufolge nur minimal aus dem Darmlumen resorbiert wird, ist ein direkter Effekt auf die Leber schwer vorstellbar. Allerdings deuten Fallberichte über Leberschäden unter Orlistat darauf hin, dass es sich um ein idiosynkratisches Geschehen handeln könnte.

Der CHMP weist in seinem Abschlussbericht darauf hin, dass einige wissenschaftliche Publikationen den Schluss nahelegen, dass Übergewicht als solches bereits das Risiko für das Auftreten von Leberschäden erhöht.

REFERENZEN

1. Fachinformation Xenical®, Stand 12/2011
2. Annex aus dem Bericht der EU-Kommission zum Art. 31 Referral (EMA/H/A-31/1318) vom 26.4.2012; <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho23421.htm>

ERGEBNIS DER BEWERTUNG

Vor dem Hintergrund der weitverbreiteten Anwendung Orlistat-haltiger Arzneimittel durch geschätzt mehr als 20 Millionen Patienten in Europa seit Zulassung, kam der CHMP zu der Auffassung, dass das Risiko für schwere Leberschädigungen durch Orlistat sehr gering ist. Der CHMP bewertet das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Orlistat daher weiterhin als positiv.

Dennoch sollten die Fachinformationen der verschiedenen Orlistat-haltigen Produkte im Hinblick auf die die Leber betreffenden Nebenwirkungen harmonisiert werden.

Für alle national zugelassenen Produkte wurde daher vom CHMP vorgeschlagen und durch die Europäische Kommission bestätigt, bei diesen Produkten einheitlich folgende Texte in den Produktinformationen aufzunehmen:

Fachinformationen:

Kapitel 4.8 „Nebenwirkungen“

„Hepatitis auch schwerwiegende“¹

Gebrauchsinformationen:

Kapitel 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“

„Hepatitis (Entzündung der Leber) mit möglichen Symptomen wie Gelbfärbung von Haut und Augen, Juckreiz, dunklem Urin, Bauchschmerzen und druckempfindlicher Leber (erkennbar an Schmerzen unterhalb Ihres rechten Rippenbogens), bisweilen auch Appetitlosigkeit.“

Patienten sollen bei Auftreten dieser Symptome die Einnahme von Orlistat beenden und einen Arzt informieren.

Für die zentral zugelassenen Produkte stand der Abschluss des Verfahrens nach Artikel 20 durch die Europäische Kommission vor Drucklegung dieses Bulletins noch aus.

FAZIT

Der CHMP bewertet das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Orlistat weiterhin als positiv. Die Gefahr, durch die Einnahme von Orlistat-haltigen Arzneimitteln einen schwerwiegenden Leberschaden zu erleiden, ist gering. Die Produktinformationen sollen in Bezug auf dieses Risiko harmonisiert werden.

// Pharmakogenetik schwerwiegender kutaner Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel: Konsequenzen für die Produktinformationen? //

B. SACHS

H.-J. KAMMLER

W. FISCHER-BARTH

(BfArM)

Schwerwiegende kutane Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel, wie die toxisch epidermale Nekrolyse oder das DRESS-Syndrom, sind potenziell lebensbedrohliche Krankheitsbilder. In den letzten Jahren wurden innerhalb bestimmter Populationen HLA-Assoziationen für durch bestimmte Wirkstoffe ausgelöste Überempfindlichkeitsreaktionen gezeigt. Der folgende Artikel gibt einen Überblick über relevante Assoziationen und regulatorische Konsequenzen.

SCHWERWIEGENDE KUTANE ÜBEREMPFINDLICHKEITSREAKTIONEN AUF ARZNEIMITTEL

Zu den schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen zählen das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), die toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) und das Hypersensitivitätssyndrom (HSS), auch als DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)-Syndrom bezeichnet.

Das Stevens-Johnson-Syndrom und die toxisch epidermale Nekrolyse sind initial durch großflächige Rötungen gekennzeichnet, die in eine teilweise konfluierende Blasenbildung und eine Ablösung der Epidermis übergehen. Den Hautreaktionen gehen häufig grippeähnliche Symptome voraus. Bei der Mehrzahl der Patienten sind auch die Schleimhäute (Mund, Genitale, Konjunktiven) betroffen.

Die Abgrenzung zwischen SJS und TEN erfolgt auf Grundlage des Umfangs der Hautbeteiligung (SJS < 10%; TEN mit Makulä > 30%). Zusätzlich wurde eine Übergangsform mit Blasen und Erosionen auf 10 bis 30 Prozent der Körperoberfläche definiert.¹

Auf Grundlage der in einem multinationalen europäischen Register (RegiSCAR) erfassten Daten konnten 14 Wirkstoffe identifiziert werden, deren Anwendung mit einem hohen Risiko für das Auftreten von SJS/TEN assoziiert ist:^{2,3}

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

Eine kausale Therapie von SJS und TEN steht bislang nicht zur Verfügung. Die frühzeitige Diagnose und das sofortige Absetzen des auslösenden Agens sind für die Prognose von entscheidender Bedeutung. Die Letalität aller Formen von SJS/TEN beträgt insgesamt etwa 18 bis 20 Prozent und ist bei TEN-Patienten mit 45 Prozent am höchsten.⁴

Zur besseren Beschreibung des Hypersensitivitätssyndroms (HSS) wurde der Begriff „drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms“ (DRESS) eingeführt. Diagnostische Kriterien für ein DRESS-Syndrom sind neben einer flächigen Rötung und entzündlichen Infiltration der Haut u. a. Fieber, Eosinophilie, Lymphadenopathie und eine Beteiligung innerer Organe, insbesondere der Leber.^{5,6} Die Variabilität der möglichen Symptome und die lange Latenzzeit zwischen dem Therapiebeginn mit dem auslösenden Arzneimittel und dem Auftreten der Symptome (ca. zwei bis sechs Wochen) erschweren die Diagnosestellung eines DRESS-Syndroms.⁵

REFERENZEN

1. Mockenhaupt M: Severe drug induced skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;7:142-162
2. 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
3. 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
4. Mockenhaupt M: Schwere Arzneimittelreaktionen der Haut. *Hautarzt.* 2005;56:24-31
5. Cacoub P et al.: The DRESS syndrome: a literature review. *The American Journal of Medicine.* 2011;124:588-597
6. Walsh SA et al.: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36:6-11
7. Phillips EJ et al.: Drug hypersensitivity: Pharmacogenetics and clinical syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):S60-66
8. Fachinformationen Ziagen®, Stand Oktober 2011
9. Lai-Goldmann M et al.: Abacavir hypersensitivity: a model system for pharmacogenetic test adoption. *Genet Med.* 2008;10:874-878
10. Halevy S et al.: Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:25-32
11. Hung SI et al.: Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenetics and Genomics.* 2006;16:297-306
12. Lonjou C et al.: RegiSCAR Group. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics.* 2008;18:99-107
13. Alfirevic A et al.: HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity. *Pharmacogenomics.* 2006;7:813-818

Häufige Auslöser des DRESS-Syndroms sind Antikonvulsiva und Allopurinol; allerdings können zahlreiche andere Arzneimittel ebenfalls ein DRESS-Syndrom induzieren.⁵ Nach dem Absetzen des auslösenden Arzneimittels wird therapeutisch eine systemische Steroidtherapie in mittlerer Dosierung empfohlen, die langsam reduziert werden sollte.¹

Die Letalität des DRESS-Syndroms, die insgesamt mit bis zu zehn Prozent angegeben wird, scheint Allopurinol-assoziiert höher zu sein als bei der Auslösung des DRESS-Syndroms durch andere Arzneimittel.⁵ In der Akutphase des DRESS-Syndroms wurden bei vielen Patienten humane Herpesviren (HHV6 und HHV7), aber auch andere Viren (EBV, CMV) nachgewiesen. Die pathogenetische Bedeutung dieser Befunde ist bislang nicht geklärt.^{5, 6}

HLA-ASSOZIATIONEN MIT SCHWERWIEGENDEN ÜBEREMPFLINDLICHKEITSREAKTIONEN UND REGULATORISCHE KONSEQUENZEN

In den letzten Jahren wurden zunehmend HLA-Assoziationen mit klinisch abgrenzbaren Überempfindlichkeitsreaktionen beschrieben, die durch bestimmte Wirkstoffe ausgelöst werden. Für eine umfassende Übersicht der Assoziationen sei auf die Publikation von Phillips et al. verwiesen.⁷ Exemplarisch sei hier die Assoziation der Abacavir-induzierten Überempfindlichkeit mit HLA-B*5701 aufgeführt, aus der sich die regulatorische Konsequenz ergeben hat, Patienten vor Beginn der Behandlung mit Abacavir auf das Vorhandensein dieses Allels zu untersuchen. Bei Nachweis des Allels sollte Abacavir nicht angewendet werden, es sei denn, es steht keine andere Therapieoption für diesen Patienten zur Verfügung.⁸ In der Folge ist die Häufigkeit der Abacavir-Überempfindlichkeit deutlich zurückgegangen.⁹

Zu den häufigsten Auslösern von SJS/TEN zählen Carbamazepin und Allopurinol.^{3, 10}

CARBAMAZEPIN-INDUZIERTES SJS/TEN UND HLA-B*1502

In einer Untersuchung mit 44 Han-Chinesen mit Carbamazepin-induzierten SJS/TEN wurde bei allen Patienten das Allel HLA-B*1502 nachgewiesen. Interessanterweise wurde keine Assoziation zwischen HLA-B*1502 und anderen klinischen Phänotypen (makulopapulöses Exanthem, MPE, oder DRESS) nachgewiesen.¹¹ Ebenfalls wurde keine Assoziation bei bestimmten anderen ethnischen Gruppen (Kaukasiern^{12,13}, Koreanern¹⁴ und Japanern¹⁵) gefunden. Für andere aromatische Antiepileptika (Phenytoin, Lamotrigin, Oxcarbazepin) wurden bei Han-Chinesen und einer thailändischen Population schwächere Assoziationen, basierend auf kleineren Fallzahlen, gezeigt.¹⁶⁻¹⁸

Zusammenfassend wird zurzeit von einer phänotypspezifischen Assoziation (TEN/SJS) ausgegangen, für die neben HLA-B*1502 auch noch weitere genetische Faktoren eine Rolle spielen.

Unter Annahme einer Häufigkeit von Carbamazepin-induziertem SJS/TEN von 1 zu 1.000 berechneten Philipps et al. für Han-Chinesen, dass 1.000 Patienten auf das Allel getestet werden müssten, um einen SJS/TEN-Fall zu verhindern (siehe Tabelle Seite 8).⁷

Als regulatorische Konsequenz der o.g. Studien findet sich in den Produktinformationen der Hinweis, dass Personen, die von Han-Chinesen oder Thailändern abstammen, vor Beginn der Therapie mit Carbamazepin genetisch auf dieses Allel hin untersucht werden sollten. Bei Nachweis des Allels sollte keine Behandlung begonnen werden; es sei denn, es besteht keine andere Behandlungsmöglichkeit. Für die Bevölkerung europäischer Abstammung sowie Patienten, die Carbamazepin zu einem früheren Zeitpunkt problemlos vertragen haben, sind keine HLA-Typisierungen vorgesehen. Technisch ergeben sich keine Schwierigkeiten, da die Testung auf HLA-B*1502 als Bestandteil der Routineuntersuchung, z. B. vor Transplantationen, etabliert ist. Für die meisten Patienten sind alternative Therapieoptionen

Wirkstoff	Art der Überempfindlichkeitsreaktion und ihre Prävalenz	Allel	Allelhäufigkeit	negativer prädiktiver Wert (NPW)/ positiver prädiktiver Wert (PPW)	Sensitivität/ Spezifität	„number needed to test“, um einen Fall zu verhindern
Carbamazepin (CBZ)	SJS/TEN; < 1–6 / 1.000 bei Han-Chinesen	HLA-B*1502	10–15 % bei Han-Chinesen; < 0,1 % bei Kauasiern	NPW: 100 % PPW: 3 %	Sensitivität: 100 %, Spezifität: 97 % (CBZ-SJS/TEN vs. CBZ-tolerante Kontrollen)	1.000
Carbamazepin (CBZ)	DRESS, MPE, SJS/TEN; bei Nordeuropäern 5 % (alle Formen der CBZ-Hypersensitivität zusammengefasst)	HLA-A*3101	2–5 % bei Nordeuropäern	k.A.	alle Phänotypen gepoolt vs. CBZ-tolerante Kontrollen: Sensitivität: 26 %, Spezifität: 96 %	83
Allopurinol	SJS/TEN, DRESS; 1/250 bis 1/1.000 bei Han-Chinesen	HLA-B*5801	9–11 % bei Han-Chinesen; 1–6 % bei Kauasiern	NPW: 100 % PPW: 3 % (bei Han-Chinesen)	Allop.-SCAR vs. Allop.-tolerante Kontrollen: Sensitivität: 100 %, Spezifität: 85 %	250

Tabelle:
Ausgewählte HLA-Assoziationen mit durch definierte Wirkstoffe ausgelösten Krankheitsbildern

Quelle: modifiziert nach Phillips et al. und Mc Cormack et al.^{7, 19}

TEN = toxic epidermal necrolysis

SJS = Stevens-Johnson-Syndrom

MPE = maculopapular exanthem

DRESS = drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

SCAR = severe cutaneous adverse drug reaction

k. A. = keine Angabe in Publikationen

verfügbar, auch wenn andere Antiepileptika ebenfalls „Hochrisiko“-Medikamente bezüglich schwerer Hautreaktionen sind und es sich empfiehlt, keine mit Carbamazepin chemisch verwandten Arzneistoffe wie Phenytoin, Oxcarbazepin oder Eslicarbazepin einzusetzen.

CARBAMAZEPIN-INDUZIerte ÜBEREMPfindlichkeit UND HLA-A*3101

Weiterhin wurde für Carbamazepin eine Assoziation des Allels HLA-A*3101 mit verschiedenen klinischen Phänotypen (DRESS, MPE, SJS/TEN) bei Patienten mit europäischer Abstammung gezeigt (siehe Tabelle), wobei ca. 75 Prozent der Patienten eine MPE hatten.¹⁹ Für zwei andere aromatische Antikonvulsiva, Phenytoin und Lamotrigin, wurde bei Patienten europäischer Abstammung diese Assoziation nicht gefunden.²⁰

Die Assoziation von HLA-A*3101 mit Carbamazepin-induziertem DRESS, SJS und TEN wurde auch bei Japanern und Koreanern beobachtet.^{14, 21} Bei Han-Chinesen bestand die Assoziation mit HLA-A*3101 nur für das Carbamazepin-induzierte MPE, nicht aber für das Carbamazepin-induzierte SJS/TEN.¹¹

Zusammenfassend scheint die Assoziation mit HLA-A*3101 im Vergleich zu der o. g. Assoziation mit HLA-B*1502 schwächer und nicht phänotypspezifisch, möglicherweise aber spezifisch für Carbamazepin zu sein. Weiterhin wurde die Assoziation in verschiedenen Populationen mit unterschiedlichem genetischem Hintergrund gezeigt.

McCormack et al. berechneten, dass 83 Patienten getestet werden müssten, um einen Fall einer Carbamazepin-induzierten Hypersensitivität zu vermeiden.¹⁹ Diese vergleichsweise geringe Zahl zu testender Patienten ergibt sich aus der vergleichsweise höheren Prävalenz der Nebenwirkung und der Allelhäufigkeit. Zu berücksichtigen ist, dass sich diese Assoziation auf ein breites Spektrum der Carbamazepin-Überempfindlichkeit bezieht, also auch auf das im Vergleich zu SJS/TEN harmlose MPE.

Derzeit gibt es keine Empfehlung in den Produktinformationen, vor Beginn der Behandlung eine Testung auf HLA-A*3101 durchzuführen.

ANDERE AROMATISCHE ANTIKONVULSIVA

Die Antiepileptika Eslicarbazepin und Oxcarbazepin sind chemisch eng verwandt mit Carbamazepin. Während eine Kreuzreaktivität von Oxcarbazepin und Carbamazepin in vitro feststellbar ist, scheint das klinische Korrelat eher den im Vergleich zum TEN meist weniger bedrohlichen Reaktionen wie DRESS

14. Kim SH et al.: Carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions and HLA genotypes in Koreans. *Epilepsy Res.* 2011;97(1-2):190-197

15. Kaniwa N et al.: HLA-B locus in Japanese patients with antiepileptic and allopurinol related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics.* 2008;9:1617-1622

16. Man CB et al.: Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia.* 2007;48:1015-1018

17. Locharekul C et al.: Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B*1502 allele in Thai population. *Epilepsia.* 2008;49:2087-2091

18. Hung SI et al.: Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese. *Pharmacogenomics.* 2010;11:349-356

19. Mc Cormack M et al.: HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med.* 2011;364:1134-1143

20. McCormack M et al.: Genome-wide mapping for clinically relevant predictors of lamotrigine- and phenytoin-induced hypersensitivity reactions. *Pharmacogenomics.* 2012;13(4):399-405

21. Ozeki T et al.: Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet.* 2011;20:1034-1041

22. Hung SI et al.: HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse drug reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:4134-4139

23. Tassaneeyakul W et al.: Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics.* 2009;19:704-709

24. Kang HR et al.: Positive and negative associations of HLA class I alleles with allopurinol-induced SCARs in Koreans. *Pharmacogenet Genomics.* 2011;21:303-307

25. Zineh I et al.: Allopurinol pharmacogenetics: assessment of potential usefulness. *Pharmacogenomics.* 2011;12(12):1741-1749

zu entsprechen. Auch gilt Oxcarbazepin als schwächer immunogen. Für Eslicarbazepin gibt es bisher keine eindeutigen Fallberichte als Auslöser von SJS/TEN. Trotzdem wird in der Produktinformation von Eslicarbazepin aktuell auf die Erkenntnisse zu Carbamazepin verwiesen, weil aufgrund der Ähnlichkeit der Stoffe ein Risiko nicht auszuschließen ist. Dieses Risiko sollte in die Therapieentscheidung des Verschreibers einfließen. So wird die HLA-Typisierung bezüglich Allel HLA-B*1502 bei Han-Chinesen und Thailändern für Eslicarbazepin bereits empfohlen und entsprechende Warnhinweise für Oxcarbazepin sind in Zukunft vorgesehen.

Für Phenytoin fallen die derzeit in der Fachinformation genannten Warnhinweise wie folgt aus:

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

*HLA-B*1502 kann mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten des Stevens-Johnson-Syndroms (SJS) verbunden sein bei Personen, die von Thailändern oder Han-Chinesen abstammen und mit Phenytoin behandelt werden. Wenn bekannt ist, dass diese Patienten die Genvariante HLA-B*1502 aufweisen, sollte die Anwendung von Phenytoin nur in Erwägung gezogen werden, wenn der Nutzen höher als die Risiken eingeschätzt wird.*

*Bei Menschen kaukasischer oder japanischer Herkunft ist die Häufigkeit des Allels HLA-B*1502 extrem gering. Deshalb können nach dem derzeitigen Kenntnisstand bezüglich des Risikos keine Rückschlüsse auf einen Zusammenhang gezogen werden. Adäquate Informationen über einen Zusammenhang bei Personen anderer ethnischer Herkunft sind zurzeit nicht verfügbar.*

Die derzeitigen europäischen Empfehlungen gelten nur für die oralen Darreichungsformen von Phenytoin, weil die i.v.-Darreichungsform akuten schwerwiegenden Krankheitsbildern vorbehalten ist und im Regelfall nur kurzfristig angewendet wird. Dennoch sollten diese Informationen auch in den Fachinformationen der Lösungen zur i.v.-Injektion enthalten sein.

ALLOPURINOL-INDUZIERTES SJS/TEN UND HLA-B*5801

Für Han-Chinesen wurde eine starke Assoziation für das Allopurinol-induzierte SJS/TEN und HLA-B*5801 beschrieben.²² Während für eine thailändische Population eine ähnlich starke Assoziation gefunden wurde²³, zeigte sich für Kaukasier bei einer geringeren Allelhäufigkeit eine etwas schwächere Assoziation (siehe Tabelle). Eine ähnlich schwächere Assoziation¹², basierend auf kleinen Fallzahlen, wurde auch für Japaner¹⁵ und Koreaner²⁴ gezeigt.

Phillips et al. berechneten für Han-Chinesen, dass 250 Patienten getestet werden müssten, um einen Fall von SJS/TEN zu vermeiden.⁷

In der Literatur sind weitere Risikofaktoren für das Allopurinol-Hypersensitivitätssyndrom, das klinisch mit Hautreaktionen im Sinne einer TEN einhergehen kann, beschrieben.²² Dazu zählen eine gleichzeitig bestehende Niereninsuffizienz und möglicherweise die Co-Medikation mit Thiazid-Diuretika.²⁵

Eine Bewertung, ob und ggf. bei welchen Patienten ein Test auf HLA-B*5801 vor Beginn der Therapie in den Produktinformationen empfohlen werden soll, erfolgt zurzeit im zuständigen europäischen Pharmakovigilanzgremium.

Fazit

HLA-Assoziationen für durch bestimmte Wirkstoffe ausgelöste schwere kutane Überempfindlichkeitsreaktionen (SJS, TEN, DRESS) konnten innerhalb bestimmter Populationen nachgewiesen werden. Diese Erkenntnisse führten bei einigen Arzneimitteln zu Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformation, wie beispielsweise der Aufnahme von Warnhinweisen. Das BfArM strebt eine Harmonisierung der Produktinformationen aller betroffenen Arzneimittel an.

// Risikominimierungsmaßnahmen und ihre Wirksamkeit am Beispiel von Pradaxa® (Dabigatranetexilat) //

I. FLÜGGE

U. BRIXIUS

(BfArM)

Auf Basis der bekannten Risiken eines Arzneimittels wird von den zuständigen Behörden (z. B. PEI oder BfArM) entsprechend der RMP (Risikomanagement-Plan)-Guideline¹ überprüft, ob und welche Risikominimierungsmaßnahmen für die sichere Anwendung eines Arzneimittels erforderlich sind. Bei diesen wird zwischen Routinemaßnahmen und zusätzlichen Maßnahmen unterschieden. Unter den Begriff Routinemaßnahmen fallen dabei zum Beispiel Warnhinweise und Informationen in der Fach- und Gebrauchsinformation zum sicheren Umgang mit dem Arzneimittel. Zu den zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen zählen unter anderem die Bereitstellung von Informationsbroschüren für Ärzte oder Patienten oder auch die Aussendung von Rote-Hand-Briefen. Im Folgenden werden diese Maßnahmen am Beispiel von Pradaxa® vorgestellt.

PRADAXA® – MASSNAHMEN ZUR RISIKOMINIMIERUNG

Pradaxa® 75 mg und 110 mg Hartkapseln wurden in der EU im Jahr 2008 für die Prävention thromboembolischer Ereignisse nach elektivem Gelenkersatz an Hüfte oder Knie (VTE) zugelassen. Im August 2011 wurde für die 150-mg-Hartkapseln der Anwendungsbereich um die Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei nicht valvulärem Vorhofflimmern mit bestimmten Risikofaktoren (SPAF) erweitert.

Dem Zulassungsinhaber von Pradaxa® (Dabigatranetexilat) wurde seitens der Behörden auferlegt, spezielle Warnhinweise und Kontraindikationen in die Fach- und Gebrauchsinformation aufzunehmen (Routinemaßnahmen). Weitere Auflagen waren die Bereitstellung eines Informationspakets für Ärzte sowie eines Patientenpasses mit Warnhinweisen, um auf diese Weise für das Blutungsrisiko zu sensibilisieren und Empfehlungen zur Senkung dieses Risikos zu geben (zusätzliche Maßnahmen). Diese Materialien werden fortlaufend im Rahmen von Aktualisierungen der Produktinformationen, sogenannten Variations bzw. Änderungsanzeigen, dem aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand angepasst.

AKTUALISIERUNGEN DER PRODUKTINFORMATION

Im August 2011 berichtete die japanische Arzneimittelbehörde über zwölf Fälle von tödlichen Blutungen nach Anwendung von Pradaxa® in der für Europa neu zugelassenen Indikation SPAF. Daraufhin analysierte die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) in Zusammenarbeit mit den nationalen Behörden unverzüglich die berichteten Fälle. Bei dieser Auswertung wurden Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion als Hochrisikogruppe identifiziert, da bei diesen die eingeschränkte Nierenfunktion zu einer Überdosierung des Arzneimittels führen kann. Als Konsequenz der wissenschaftlichen Auswertung aller vorhandenen Informationen beschloss die EMA in Abstimmung mit allen europäischen Behörden Risikominimierungsmaßnahmen, um diese Patientengruppe von der Behandlung mit Pradaxa® sicher auszuschließen. Dazu gehörten eine Aktualisierung der Dosierungsanleitung und der Gegenanzeigen in der Fach- und Gebrauchsinformation bezüglich dieses identifizierten Risikos sowie die Versendung eines aktualisierten Ärzte-Informationspakets und Patientenpasses (Variation II / 0022, siehe Kasten 1).² Außerdem wurde die auf europäischer Ebene beschlossene DHPC (Direct Healthcare Professional Communication) auf Initiative des BfArM in Deutschland als Rote-Hand-Brief³ versendet. Er macht darauf aufmerksam, dass vor dem Beginn einer Behandlung mit Pradaxa® die

Nierenfunktion durch die Bestimmung der Kreatinin-Clearance überprüft werden sollte, um Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (d.h. $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) von dieser Therapie auszuschließen. Während der Behandlung sollte die Nierenfunktion in bestimmten klinischen Situationen, in denen eine mögliche Abnahme oder Verschlechterung der Nierenfunktion zu vermuten ist (zum Beispiel Hypovolämie, Dehydratation und bestimmte Komedikation), kontrolliert werden. Des Weiteren sollte bei älteren Patienten (> 75 Jahren) und Patienten mit einer bereits eingeschränkten Nierenfunktion diese mindestens einmal im Jahr überprüft werden.

Zur weiteren Untersuchung des Sicherheitsprofils von Dabigatranetexilat wurde die RE-NOVATE-II-Studie durchgeführt.⁴ Die Auswertung der gepoolten Sicherheitsdaten dieser Studie ergab zwar keinen

Kasten 1:

Änderungen in den Fach- und Gebrauchsinformationen nach Variation II/0022 (22.12.2011)

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Behandlung von Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance $[\text{CrCl}] < 30 \text{ ml/min}$) mit Pradaxa ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit mittelgradiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion ($\text{CrCl} 30\text{--}50 \text{ ml/min}$) liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor. Diese Patienten sollten mit Vorsicht behandelt werden. Die empfohlene Dosis ist 150 mg einmal täglich, eingenommen als 2 Kapseln zu 75 mg (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Vor dem Beginn einer Behandlung mit Pradaxa sollte die Nierenfunktion durch die Bestimmung der Kreatinin-Clearance überprüft werden, um Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (d.h. $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) auszuschließen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2). Während der Behandlung sollte die Nierenfunktion in bestimmten klinischen Situationen, in denen eine mögliche Abnahme oder Verschlechterung der Nierenfunktion zu vermuten ist (z.B. Hypovolämie, Dehydratation und bestimmte Komedikation), überprüft werden.

Ältere Personen

Bei älteren Patienten (> 75 Jahren) liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor. Diese Patienten sollten mit Vorsicht behandelt werden. Die empfohlene Dosis ist 150 mg einmal täglich, eingenommen als 2 Kapseln zu 75 mg (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Da es bei älteren Patienten (> 75 Jahren) häufig zu einer Einschränkung der Nierenfunktion kommen kann, sollte vor dem Beginn einer Behandlung mit Pradaxa die Nierenfunktion durch die Bestimmung der Kreatinin-Clearance überprüft werden, um Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (d.h. $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) auszuschließen. Während der Behandlung sollte die Nierenfunktion auch in bestimmten klinischen Situationen, in denen eine mögliche Abnahme oder Verschlechterung der Nierenfunktion zu vermuten ist (z.B. Hypovolämie, Dehydratation und bestimmte Komedikation), überprüft werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) (siehe Abschnitt 4.2)

Hinweis auf neue, bisher unbekannte unerwünschte Wirkungen, führte jedoch zu einer Aktualisierung der Angaben zur Häufigkeit von vier der in Abschnitt 4.8 der Fachinformation genannten Nebenwirkungen (Variation II/0023, siehe Kasten 2).⁵ Zusätzlich wurden, basierend auf den Sicherheitsdaten aus der RE-LY-Studie, die Fach- und Gebrauchsinformationen von Pradaxa® 75 mg und 110 mg für die Indikation „Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen bei erwachsenen Patienten nach elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatz“ um die unerwünschte Nebenwirkung „Hämoptyse“ ergänzt. Die Packungsbeilage für die 110-mg- und 150-mg-Stärken enthält seither die Information, dass in einer klinischen Studie eine numerisch höhere Rate von Herzinfarkten unter Dabigatranetexilat im Vergleich zu Warfarin beobachtet wurde.

Die Dosierungsanleitung aller drei Stärken ist um die Empfehlung ergänzt worden, die Kapseln nicht zu öffnen, „da dieses zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen könnte“.

Das Informationspaket für Ärzte sowie der Patientenpass wurden entsprechend aktualisiert.

Kasten 2:

Änderungen in den Fach- und Gebrauchsinformationen nach Variation II/0023 (09.02.2012)

4.8 Nebenwirkungen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Hämoptyse: Gelegentlich

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Vorbeugung einer Verstopfung von Blutgefäßen im Gehirn oder im Körper durch Blutgerinnsel infolge von Herzrhythmusstörungen:

In einer klinischen Studie gab es mehr Herzanfälle bei einer Behandlung mit Pradaxa als bei einer Behandlung mit Warfarin. Die Gesamtzahl an Herzanfällen war niedrig.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die orale Bioverfügbarkeit kann gegenüber der Formulierung der Referenzkapsel um 75 % erhöht sein, wenn die Pellets ohne die Hypromellose-Kapselhülle eingenommen werden. Daher sollte die Unversehrtheit der Hypromellose-Kapsel in der klinischen Anwendung immer gewährleistet sein, um eine unbeabsichtigte Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Dabigatranetexilat zu vermeiden. Die Patienten sollten deshalb darauf hingewiesen werden, die Kapsel nicht zu öffnen und die Pellets alleine (z. B. verteilt über Nahrung oder in Getränken) einzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Weitere Änderungen bezüglich der Fachinformationen zu Dabigatranetexilat sind zurzeit auf europäischer Ebene in der Diskussion. Speziell in den Abschnitten 4.3 bis 4.9 der Fachinformation sind Ergänzungen sowie Erläuterungen zum besseren Verständnis geplant. Diskutiert wird die Aufnahme von Warnhinweisen und Hinweisen auf Wechselwirkungen mit SSRI und Dronedaron sowie von Ergänzungen bezüglich der Anwendung und Interpretation quantitativer Tests. Des Weiteren sollen Abschnitt 4.3 bezüglich der „Organschäden“ und „Einschränkungen der Hämostase“ präzisiert sowie 4.9 bezüglich der „Möglichkeiten zur Hämodialyse“ ergänzt werden.

EFFIZIENZ DER RISIKOMINIMIERUNGSMASSNAHMEN

Um die Effizienz der hier beschriebenen Maßnahmen zu überprüfen und gegebenenfalls rechtzeitig die Notwendigkeit weiterer Schritte zu erkennen, ist eine vergleichende Analyse der Meldungen über Blutungen unter Pradaxa® mit tödlichem Ausgang vor und nach der Einführung von Risikominimierungsmaßnahmen (Variation II/0022 mit Versendung eines Rote-Hand-Briefes) sinnvoll. Als weiterer Parameter kann im Einzelfall die Entwicklung der Anzahl pro Monat gemeldeter neuer Fälle dienen. Bei der Interpretation der Ergebnisse sind u. a. diese Zahlen in Relation zu den aktuellen Verordnungszahlen zu setzen. Auch ist zu berücksichtigen, dass Rote-Hand-Briefe und Publikationen im Deutschen Ärzteblatt bzw. in der Tagespresse bekannte Trigger für Meldungen von Nebenwirkungen sind.

Abbildung 1:
Anzahl spontaner Verdachtsmeldungen mit einem als möglich bewerteten kausalen Zusammenhang bei an einer Blutung verstorbenen deutschen Patienten unter Einnahme von Pradaxa®

Stand Datenbank 07.05.2012
(RHB: Rote-Hand-Brief)

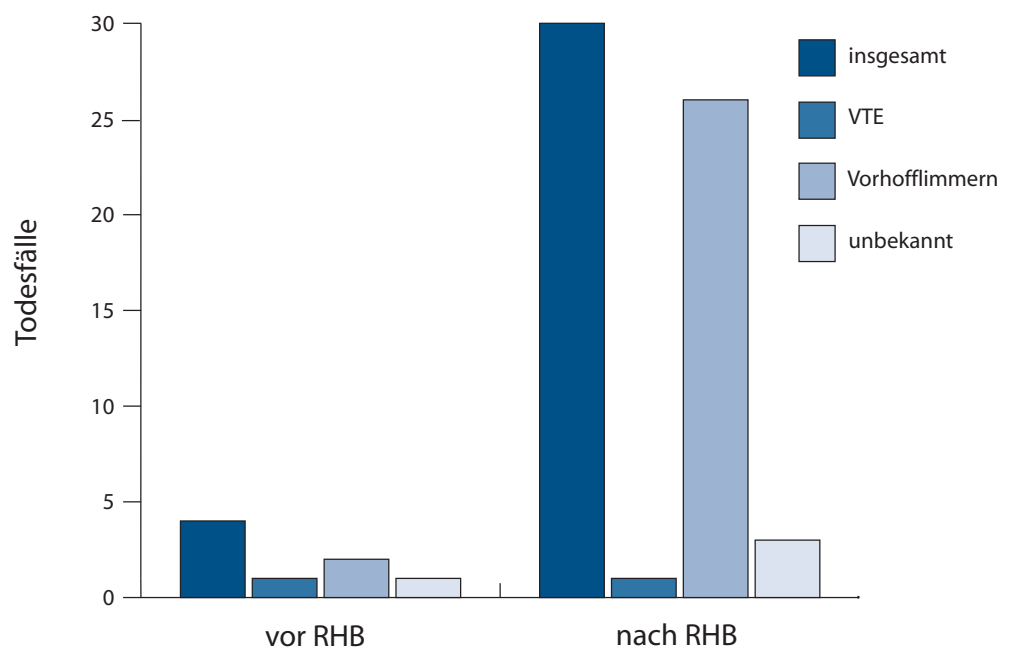
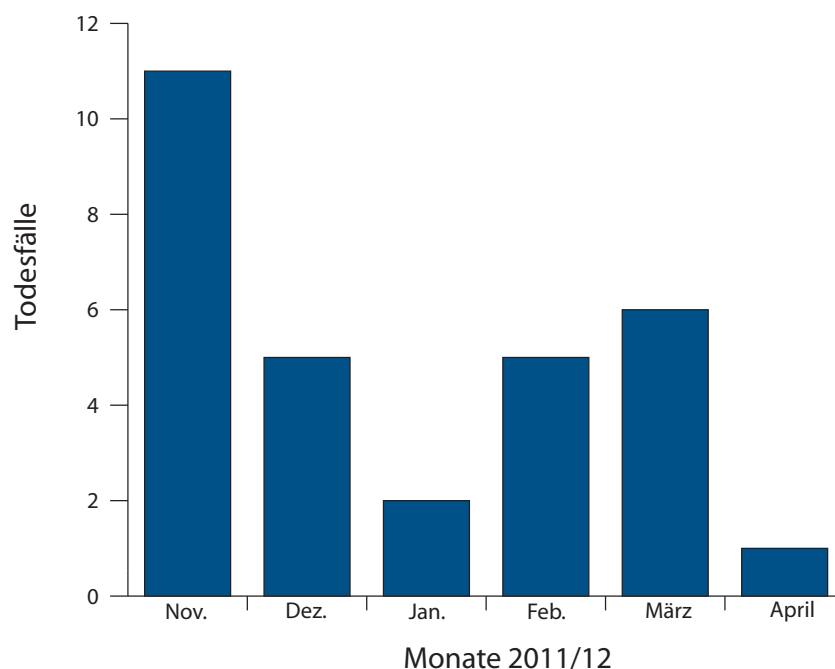


Abbildung 2:
Anzahl spontaner Verdachtsmeldungen mit einem als möglich bewerteten kausalen Zusammenhang bei an einer Blutung verstorbenen deutschen Patienten unter Einnahme von Pradaxa® – Meldungen nach der Versendung des Rote-Hand-Briefes am 27.10.2011

(Stand Datenbank 07.05.2012)



REFERENZEN

1. Guideline on risk management systems for medicinal products for human use, Doc. Ref. EMEA/CHMP/96268/2005
2. Commission Decision 22.12.2011; www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000829/WC500041063.pdf
3. Rote-Hand-Brief vom 27.10.2011. www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/roteHBriefe/roteHandBriefe-node.html
4. Eriksson BI et al.: Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost.* 2011;105(4):721-729
5. Commission Decision 09.02.2012; www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000829/WC500041063.pdf
6. Lütkehermölle W et al.: Einführung in die Grundlagen der Pharmakovigilanz (Teil I) – Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit.* 2010;1(1):14-17

Nach vertiefter Einzelfallprüfung der spontanen Verdachtsmeldungen ist bei 34 von an einer Blutung verstorbenen deutschen Patienten ein kausaler Zusammenhang mit der Einnahme von Pradaxa® als zumindest möglich anzunehmen. Von diesen 34 Patienten erhielten 26 den Gerinnungshemmer Pradaxa® in der neuen Indikation „Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern“ und zwei Patienten in der Indikation „Prävention einer venösen Thromboembolie (VTE)“. Bei den übrigen Patienten fehlen Angaben zum Anwendungsgebiet beziehungsweise wurde Pradaxa® außerhalb der zugelassenen Indikationen angewendet.

Insgesamt vier dieser Fallberichte wurden vor Versendung des Rote-Hand-Briefes vom 27.10.2011 und 30 nach dessen Versendung gemeldet (Abbildung 1). Diese Zunahme der Meldungen spricht für eine Sensibilisierung der Fachkreise für die Risiken einer Therapie mit Pradaxa®.

Die Abbildung 2 gibt, aufgeschlüsselt nach Monaten, einen Überblick über den Verlauf der Meldungen mit geprüftem möglichem kausalem Zusammenhang nach der Versendung des Rote-Hand-Briefes. Die Verkaufszahlen blieben in diesem Zeitraum annähernd gleich.

Es zeigt sich ein Trend für den Rückgang von Meldungen über tödliche Blutungen unter Dabigatranetexilat nach der Versendung des Rote-Hand-Briefes.

Diese Ergebnisse können als Hinweis für eine gute Information von Ärzten und Patienten bezüglich der Risiken dieses Arzneimittels interpretiert werden.

Grundsätzlich sind aus den spontanen Verdachtsmeldungen (sogenanntes „Spontanmeldesystem“) generierte Zahlen nur begrenzt geeignet, die Häufigkeit des Auftretens von Risiken zu evaluieren.⁶ Erfahrungsgemäß werden Verdachtsfälle bei neu zugelassenen Arzneimitteln wie Pradaxa® häufiger gemeldet als bei solchen, die bereits seit längerer Zeit verordnet werden. Insbesondere das durch die Versendung des Rote-Hand-Briefes vom 27.10.11 und die nachfolgende Berichterstattung in den Medien gesteigerte Bewusstsein über die mit Pradaxa® verbundenen Risiken hat offenbar zu einer überdurchschnittlichen Meldehäufigkeit geführt.

FAZIT

Der Rückgang von Spontanmeldungen über tödliche Blutungen unter Dabigatranetexilat kann als Ergebnis einer guten Information von Ärzten und Patienten bezüglich der Risiken dieses Arzneimittels und damit als Erfolg der Risikominimierungsmaßnahmen interpretiert werden. Das BfArM möchte nochmals auf das Risiko von Überdosierungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion hinweisen und um Beachtung der Fachinformation bitten. Danach sollte u. a. die Nierenfunktion in folgenden Fällen überprüft werden:

- vor dem Beginn einer Behandlung mit Pradaxa® durch die Bestimmung der Kreatinin-Clearance,
- während der Behandlung in bestimmten klinischen Situationen, in denen eine mögliche Abnahme oder Verschlechterung der Nierenfunktion zu vermuten ist (z. B. Hypovolämie, Dehydratation und bestimmte Komedikation),
- mindestens einmal im Jahr bei älteren Patienten (> 75 Jahren) und Patienten mit einer bereits eingeschränkten Nierenfunktion.

// Erhöhte Melderate von schweren hämolytischen Reaktionen nach der intravenösen Gabe von Immunglobulinen //

M. FUNK

A. LOHMANN

B. KELLER-
STANISLAWSKI

(PEI)

Das Auftreten einer hämolytischen Reaktion nach der Behandlung mit intravenös applizierten Immunglobulinen (IVIg) ist eine bekannte Nebenwirkung, die in der Core SPC (Musterfachinformation in der Europäischen Union) der Europäischen Arzneimittelagentur EMA und den jeweiligen Fachinformationen als seltenes und reversibles Ereignis beschrieben wird.¹ In den meisten der bisher gemeldeten Fälle handelte es sich um leichte bis mittelschwere Nebenwirkungen mit einem wenig ausgeprägten Hämoglobinabfall. In den letzten Jahren wurden jedoch gehäuft schwere hämolytische Reaktionen nach IVIg gemeldet, bei denen aufgrund des ausgeprägten Hämoglobinabfalls eine Erythrozytengabe notwendig wurde und in einzelnen Fällen lebensbedrohliche Komplikationen auftraten. Die Zunahme dieser IVIg-assoziierten schweren hämolytischen Reaktionen hat kürzlich zu der Aufnahme eines zusätzlichen Warnhinweises in die Fachinformation des Immunglobulinpräparates Privigen® geführt.

PATHOMECHANISMUS

Eine hämolytische Reaktion ist definiert als Auflösung von Erythrozyten aufgrund einer Zellmembranschädigung. Es kommt zu einer Freisetzung von zytoplasmatischen Bestandteilen und zu einem beschleunigten Hämoglobinabbau. In den meisten Fällen findet sich ein laborchemisch nachweisbarer Abfall des Hämoglobins und Haptoglobins sowie ein Anstieg von LDH (Laktat-Dehydrogenase) und indirektem Bilirubin.

Als Auslöser einer IVIg-assoziierten Hämolyse wird derzeit in erster Linie die Übertragung von Isoagglutininen (Anti-A-/B-Antikörper) diskutiert. Für diese Annahme sprechen eine Reihe von Studienergebnissen und Pharmakovigilanzdaten, die in den letzten Jahren veröffentlicht beziehungsweise vorgestellt wurden. So traten in der überwiegenden Zahl aller dokumentierten Fälle schwere hämolytische Reaktionen bei Patienten mit der Blutgruppe A, B oder AB auf. Entsprechend den Vorgaben des Europäischen Arzneibuchs dürfen bei der IVIg-Chargentestung die Anti-A- und Anti-B-Titer bezogen auf 50 g/l (5%-Präparation) nicht den Wert 64 überschreiten. Aufgrund dieser relativ geringen Konzentration von Anti-A- bzw. Anti-B-Antikörpern scheint die Gesamtmenge der transfundierten IVIg von zusätzlicher Bedeutung zu sein. In Studien und anhand von Spontanmeldungen konnte gezeigt werden, dass schwere hämolytische Reaktionen vorzugsweise bei der Gabe von mehr als einem Gramm IVIg pro Kilogramm Körpergewicht auftraten.^{3,4} Bei einer höheren IVIg-Dosierung scheint es häufiger zur Transfusion einer kritischen Menge von Isoagglutininen zu kommen. Diese Beobachtungen werden ergänzt durch Studienergebnisse, die eine Häufung von hämolytischen Reaktionen nach der Gabe von hochkonzentrierten IVIgs (10%-Präparate) im Vergleich zu den 5%-Präparaten beschreiben.^{5,6}

Von zusätzlicher Bedeutung könnten unterschiedlich hohe Isoagglutinin-Titer sein, die in verschiedenen Immunglobulinpräparaten gemessen wurden. Thorpe et al. fanden bei Testung einzelner IVIg-Chargen mit einem standardisierten Hämagglutinationstest Anti-A- und Anti-B-Titer zwischen 1 und 64.^{7,8} Obwohl damit die Vorgaben des Europäischen Arzneibuchs stets eingehalten wurden, ist zu diskutieren, ob einzelne IVIg-Chargen häufiger mit Hämolysen assoziiert sind.

Die Prädisposition der behandelten Patienten scheint zudem einen Einfluss auf die Häufigkeit beziehungsweise den Schweregrad von IVIg-assoziierten hämolytischen Reaktionen zu haben. In der Studie

von Kahwaji et al. wurden ausgeprägte hämolytische Anämien ausschließlich bei nierentransplantierten Patienten dokumentiert³. Berard et al. berichten von Hämolysen nach IVIg-Gabe bei vier pädiatrischen Patienten mit einem Kawasaki-Syndrom.⁴ Neben anderen Risikofaktoren diskutieren die Autoren die Gefahr einer gesteigerten Komplementbildung aufgrund einer vorhandenen entzündlichen Reaktion und eines sensibilisierten Immunsystems. Sowohl die Übertragung der Anti-A-/ Anti-B-Antikörper als auch eine bestehende Aktivierung des Immunsystems (Infektion, Transplantation) könnten somit das Entstehen von Immunkomplexen bei dem Empfänger begünstigen und das Risiko einer hämolytischen IVIg-Reaktion erhöhen. Es wurde daher u. a. empfohlen, bei Risikopatienten keine IVIg-Chargen mit einem Anti-A-Titer > 1 : 16 zu verwenden und gegebenenfalls die Verträglichkeit einzelner IVIg-Chargen bei diesen Patienten vor der Gabe auszutesten (cross-matching).⁹

MELDUNGEN VON HÄMOLYTISCHEN REAKTIONEN NACH PRIVIGEN®-GABE

Nach den Angaben der kanadischen Überwachungsbehörde (Health Canada) wurden seit der Zulassung von Privigen® im Januar 2009 insgesamt 70 Verdachtsfälle einer hämolytischen Anämie aus Kanada gemeldet. In einzelnen Fällen traten bei den Patienten zudem eine assoziierte renale Dysfunktion beziehungsweise eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC, disseminated intravascular coagulation) auf. In Deutschland sind dem PEI seit 2003 insgesamt 21 Fälle hämolytischer Reaktionen nach IVIGs gemeldet worden: zwölf nach der Gabe von Privigen®, fünf nach KIOVIG, zwei nach Intratect® und jeweils ein Fall nach Octagam®, Intraglobin® CP und Sandoglobulin®. Bei dem seit 2008 in Europa zugelassenen Privigen® traten fünf Fälle im Jahr 2009, vier Fälle 2010 und drei Fälle bis zum Mai 2012 auf. Aufgrund der kleinen Fallzahl lässt sich somit kein eindeutiger Anstieg in den vergangenen drei Jahren feststellen. Bei sieben der zwölf Fälle wurde ein ausgeprägter Abfall des Hämoglobinwertes um mehr als 4 g/dl dokumentiert.

Tabelle:

Weltweite Meldung von Verdachtsfällen IVIg-assoziierter hämolytischer Reaktionen im Zeitraum 2004 bis 05/2012

Vergleich von fünf Präparaten auf der Basis einer EudraVigilance-Datenbank-Recherche

Die Recherche in der UAW-Datenbank der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA, EudraVigilance-Datenbank) bestätigt eine Häufung von Verdachtsfällen einer hämolytischen Anämie nach Privigen®-Gabe in den letzten Jahren und im Vergleich zu anderen Immunglobulinpräparaten in Europa (siehe Tabelle). Für eine abschließende Bewertung sind jedoch bessere Analysen der gemeldeten Fälle, eine Darstellung der Meldefrequenz bezogen auf die jeweiligen Verkaufszahlen und eine Differenzierung nach Risikogruppen erforderlich.

Jahr	Privigen® 10 %	KIOVIG 10 %	Gamunex® 10 %	Octagam® 5 % / 10 %	Sandoglobulin®
2004	n. z.	n. z.	9	—	—
2005	n. z.	n. z.	31	1	—
2006	n. z.	2	18	—	—
2007	n. z.	5	9	—	—
2008	9	6	20	1	1
2009	13	12	23	—	—
2010	49	21	17	—	—
2011	69	19	13	1	1
bis 05/2012	30	1	9	2	—
gesamt	170	66	149	5	2

* n. z. = nicht zugelassen

Zeitpunkt der nationalen bzw. EMA-Zulassung: Privigen® 10 %: 05/2008, KIOVIG 10 %: 01/2006, Gamunex® 10 %: 02/2004, Octagam® 10 %: 5/2008, Octagam® 5 %: 1/1999, Sandoglobulin®: 11/1984

REFERENZEN

1. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500067337.pdf
2. Morgan S et al.: Haemolysis after treatment with intravenous immunoglobulin due to anti-A. Transfus Med. 2011;21(4):267-270
3. Kahwaji J et al.: Acute hemolysis after high-dose intravenous immunoglobulin therapy in highly HLA sensitized patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(12):1993-1997
4. Berard R et al.: Hemolytic anemia following intravenous immunoglobulin therapy in patients treated for Kawasaki disease: a report of 4 cases. Pediatr Rheumatol Online J. 2012;10(1):10
5. Robak T et al.: Efficacy and safety of Privigen, a novel liquid intravenous immunoglobulin formulation, in adolescent and adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. Hematology. 2009;14(4):227-236
6. Robak T et al.: Efficacy and safety of a new intravenous immunoglobulin 10% formulation (octagam® 10%) in patients with immune thrombocytopenia. Hematology. 2010;15:351-359
7. Thorpe SJ et al.: Anti-A and anti-B activity in batches of different intravenous immunoglobulin products determined using a direct haemagglutination method. Biologicals. 2005;33:111-116
8. Thorpe SJ et al.: International collaborative study to evaluate candidate reference reagents to standardize haemagglutination testing for anti-A and anti-B in normal intravenous immunoglobulin products. Vox Sang. 2009;97:160-168
9. Padmore RF: Hemolysis upon intravenous immunoglobulin transfusion. Transfus Apher Sci. 2012;46(1):93-96
10. www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2012/privigen_nth-aah-eng.php
11. www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/_2012/privigen_pc-cp-eng.php

REGULATORISCHE MAßNAHMEN

Anfang des Jahres 2012 wurde die Fachinformation für Privigen® mit dem folgenden Warnhinweis unter Punkt 4.4 ergänzt:

„IVlg-Produkte können Blutgruppenantikörper enthalten, die als Hämolytine wirken können und eine In-vivo-Beschichtung der roten Blutkörperchen mit Immunglobulin bewirken, wodurch eine positive direkte Antiglobulin-Reaktion (Coombs-Test) und selten eine Hämolyse hervorgerufen wird. Nach IVlg-Therapie kann sich aufgrund erhöhter Sequestration der roten Blutkörperchen eine hämolytische Anämie entwickeln.“

Es sind Einzelfälle von Hämolyse-bedingter Nierenfunktionsstörung/Niereninsuffizienz oder disseminierter intravasaler Gerinnung aufgetreten. Die Entwicklung einer Hämolyse ist mit folgenden Risikofaktoren assoziiert: hohe Dosen, verabreicht als Einzeldosis oder in Teildosen über mehrere Tage verteilt; andere Blutgruppe als Gruppe 0; zugrundeliegende Entzündung. Bei Patienten mit einer anderen Blutgruppe als Gruppe 0, die hohe Dosen aufgrund anderer Indikationen als PID erhalten, wird erhöhte Aufmerksamkeit empfohlen. Bei Patienten, die eine Substitutionstherapie wegen PID erhielten, wurde nur selten eine Hämolyse beobachtet. IVlg-Empfänger sollten auf klinische Zeichen und Symptome von Hämolyse überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.8).“

Auf Veranlassung der kanadischen Gesundheitsbehörde (Health Canada) verschickte der Zulassungsinhaber CSL Behring Ende Mai 2012 einen Dear Health Care Professional Letter (DHPC) an die behandelnden Ärzte in Kanada.¹¹ Der DHPC entspricht inhaltlich der oben angeführten geänderten Fachinformation in Europa. Erste Symptome einer hämolytischen Anämie können demnach Müdigkeit, Schwäche, Schwindel, Kopfschmerzen, Herzrasen, Ohrensausen, Atemnot oder Zeichen eines Ikterus sein. Die behandelnden Ärzte wurden gebeten, auf diese Symptome zu achten und Patienten darauf hinzuweisen, bei ersten Anzeichen unverzüglich ihren Arzt zu kontaktieren.

FAZIT

In letzter Zeit mehren sich Berichte über klinisch relevante Hämolysen nach der Behandlung mit intravenös applizierten Immunglobulinen (IVlg). Aufgrund der aktuellen internationalen Datenlage wurde die Fachinformation für das Immunglobulinpräparat Privigen® geändert. Ein erhöhtes Risiko besteht offenbar bei Patienten mit der Blutgruppe A, B oder AB, bei Patienten, die eine hochdosierte Immunglobulintherapie ($\geq 1 \text{ g/kg KG}$) erhalten, und bei Patienten mit einer begleitenden Infektionserkrankung. Bei diesen Patienten sollte während und nach der Immunglobulingabe auf Zeichen einer Hämolyse geachtet werden. Hämolytische Reaktionen können bis zu sechs Tage nach der IVlg-Therapie auftreten und zu einem ausgeprägten Hämoglobinabfall führen, der die Gabe von Erythrozytenpräparaten erforderlich macht. In vereinzelt Fällen kann es auch bei Blutgruppe 0 und bei Dosierungen $< 1 \text{ g/kg}$ Körpergewicht zu einer schweren Hämolyse kommen.

Weiterführende Untersuchungen müssen klären, ob es sich um eine spezifische Nebenwirkung eines Präparats oder einen Klasseneffekt handelt. Deswegen sollte grundsätzlich bei allen Patienten, die Immunglobulinpräparate erhalten, auf Hämolysezeichen geachtet werden. Verdachtsfälle sollten gut dokumentiert und zeitnah nach §16 Transfusionsgesetz an das Paul-Ehrlich-Institut und nach jeweiligem Landesrecht an die Arzneimittelkommissionen der deutschen Ärzteschaft beziehungsweise der Apotheker gemeldet werden.

// UAW-Meldung durch Patienten – spezielles Internetportal geplant //

A. MERGEL

D. MENTZER

B. KELLER-
STANISLAWSKI

(PEI)

Noch in diesem Jahr soll eine neue AMG-Novelle in Kraft treten, in der die europäische Richtlinie 2010/84/EU mit wichtigen Neuerungen zur Pharmakovigilanz umgesetzt wird. In Zukunft sollen in der Europäischen Union UAW-Meldungen durch Patienten eine größere Bedeutung zukommen. So sollen Patienten und Verbraucher die Möglichkeit bekommen, der zuständigen Bundesoberbehörde direkt Verdachtsfälle von Nebenwirkungen (UAW, unerwünschte Arzneimittelwirkung) zu melden. In einem gemeinsamen Projekt werden BfArM und PEI ein Internetportal einrichten, sodass Patienten in Deutschland mit Hilfe eines vereinfachten webbasierten Formulars UAW melden können. Im folgenden Beitrag wird dieser neue Meldeweg vorgestellt und über Erfahrungen aus anderen Ländern zu UAW-Meldungen von Patienten berichtet.

HINTERGRUND

Der Inhaber der Zulassung beziehungsweise der pharmazeutische Unternehmer (PU) hat nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) eine gesetzliche Meldeverpflichtung von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW, synonym Nebenwirkung) gegenüber der jeweils zuständigen Bundesoberbehörde. Ärzte und Apotheker haben wiederum standesrechtliche Verpflichtungen zur Meldung des Verdachts einer unerwünschten Arzneimittelwirkung gegenüber der jeweiligen Arzneimittelkommission (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft beziehungsweise Arzneimittelkommission der Apotheker), die mit dem PEI und BfArM Informationen zu UAW austauschen. Darüber hinaus besteht nach § 6 Abs. 1 Nr. 3 Infektionsschutzgesetz (IfSG) eine Meldeverpflichtung für Ärzte und Heilpraktiker bei Verdacht auf eine über das übliche Maß einer Impfreaktion hinausgehende gesundheitliche Schädigung an das örtliche Gesundheitsamt. Von dort werden die Meldungen pseudonymisiert an das PEI weitergeleitet.

Direkte UAW-Meldungen von Patienten (oder Angehörigen) wurden bisher von BfArM und PEI gleichermaßen in die Nebenwirkungsdatenbanken aufgenommen. Meist wurden, sofern der Patient einverstanden war, zusätzliche Informationen vom behandelnden Arzt erfragt.

STÄRKUNG DER UAW-MELDUNG DURCH PATIENTEN

In der EU wurden im Dezember 2010 Änderungen im Bereich der Pharmakovigilanz verabschiedet (Richtlinie 2010/84/EU). Eine Neuerung darin ist, dass Meldungen von UAW-Verdachtsfällen von Patienten und Verbrauchern eine größere Bedeutung zukommen soll. Zukünftig soll es Patienten und Verbrauchern in der EU möglich sein, direkt der zuständigen Behörde UAW-Verdachtsfälle zu melden, ohne dass hierfür die Bestätigung durch Angehörige eines Gesundheitsberufes notwendig wird. Die neue Gesetzgebung will zum einen die Rechte von Patienten weiter fördern und andererseits ihre Erfahrungen in Hinblick auf die Verträglichkeit von Arzneimitteln nutzen.

VEREINFACHTE ONLINE-MELDUNG FÜR PATIENTEN

In einem gemeinsamen Projekt starten BfArM und PEI im Herbst 2012 eine Testphase, in der ein vereinfachter UAW-Meldeweg durch Patienten erprobt wird, um eine schnelle Erfassung und Analyse der Berichte zu ermöglichen. So sollen unbekannte Nebenwirkungen gegebenenfalls früher als bisher erkannt und, soweit erforderlich, Maßnahmen zur Risikominimierung eingeleitet werden.

REFERENZEN

1. van Hunsel F et al.: Experiences with Adverse Drug Reaction Reporting by Patients: an 11-Country Survey. *Drug Saf.* 2012;35(1):45-60
2. Aagaard L et al.: Consumer reporting of adverse drug reactions: a retrospective analysis of the Danish adverse drug reaction database from 2004 to 2006. *Drug Saf.* 2009;32(11):1067-1074
3. Vilhelmsson A et al.: What can we learn from consumer reports on psychiatric adverse drug reactions with antidepressant medication? Experiences from reports to a consumer association. *BMC Clinical Pharmacol.* 2011;11:16
4. Avery AJ et al.: Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK 'Yellow Card Scheme': literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys. *Health Technol Assess.* 2011;15(20)
5. Årsrapport 2010. Statens legemiddelverk (Norwegian Medicines Agency)
6. Annual Report: Surveillance of adverse events following immunization in Australia, 2009
7. Adverse reaction and incident reporting — 2009. Canadian Adverse Reaction Newsletter. April 2010;20(2)
8. Annual reports: The Danish Medicines Agency's annual pharmacovigilance report 2010

Tabelle:
UAW-Meldungen durch
Patienten und Verbraucher:
Meldewege, Zahl der Mel-
dungen und Meldeform in
ausgewählten Ländern ^{1, 6-16}

* Zunahme der Zahl der Meldungen im Jahr 2009 ist durch die pandemische A/H1N1-Grippeimpfung bedingt.

Über ein gemeinsames Internetportal der beiden Behörden haben Patienten dann Zugang zu einem vereinfachten Meldeformular. Im Vergleich zum Meldeformular für Ärzte werden hier beispielsweise Daten wie Art der Meldung, Bewertung der Meldung und Qualifikation des Arztes nicht angefordert. Die internetbasierte Meldung setzt die Angabe der Kontaktdaten voraus. Die Datenübermittlung findet über eine gesicherte Verbindung statt. Die Daten werden vertraulich behandelt. Die Patienten bekommen eine automatische Eingangsbestätigung. Für die Nutzung durch Patienten und Verbraucher ist es wichtig, dass die Datenbank anwenderfreundlich und übersichtlich ist. Von der Startseite aus kann der Nutzer auf weiteren Registerkarten wichtige Hinweise und Erläuterungen nachlesen, wie zum Beispiel Antworten auf „häufig gestellte Fragen“. Ganz wichtig ist, dass die Meldung der UAW nicht den Arztbesuch ersetzt. Unabhängig von der Meldung eines UAW-Verdachtsfalls sollte der Patient einen Arzt kontaktieren, damit die Beschwerden adäquat diagnostiziert und gegebenenfalls behandelt werden.

Die Eingabe und die Erfassung der Informationen erfolgen zunächst in einer speziellen Datenbank. Nach Prüfung der Vollständigkeit der Information wird die Meldung in anonymisierter Form in die Phar-

Land	Jahr, in dem das System eingerichtet wurde	direktes oder indirektes Melden, Institution	Meldeweg und -form	Wird beim Patient eine Erlaubnis eingeholt, falls ein Kontakt zum Arzt notwendig ist?	Zahl der Meldungen (Anteil in Prozent der Gesamtmeldungen)
AU	1964 2003	direkt: Therapeutic Goods Administration (TGA) indirekt: Adverse Medicines Events (AME) Line	blue card form, Telefon, Online-Formblatt	keine Info	2008: 51 Meldungen (3,1 %) 2009: 664 Meldungen (27,7 %*)
BE	2006	indirekt: über die Verbraucher-Organisation Test-Achats/ Test-Aankoop (TA)	online, spezielle Patienten- und Verbraucherformulare in französischer und flämischer Sprache	keine Info	ca. 21 Meldungen/ Monat (nach unserer Berechnung anhand der Daten im Jahr 2009 ¹⁶ ungefähr 6 %)
CA	1965	direkt: MEdeffect (Canada Vigilance Regional Office)	E-Mail, Telefon, Post, Fax, online, spezielles Formblatt für Patienten- und Verbraucher	keine Info	2009: 8.428 Meldungen (32,3 %)
DK	2003	direkt: Danish Medicines Agency	Telefon, Post, online, gleiche Meldebogen für Ärzte und Verbraucher	ja	2004-2006: 1.700 Meldungen (11 %) 2010: 1.160 Meldungen (27,6 %)
IE	2004	direkt: IMB (Irish Medicines Board)	Telefon, Post, online, gleiche Meldebogen für Ärzte und Verbraucher	keine Info	2009: 108 Meldungen (3,3 %)
IT	2004 2009	direkt: örtliche Gesundheitsbehörden indirekt: Verbraucherorganisation Altroconsumo	E-Mail, online; spezielle Meldebogen für Patienten- und Verbraucher	keine Info	2007 und 2008: je 50 Meldungen/ Jahr (0,3–0,4 %)
NL	2003	indirekt: LAREB [Landelijke Registratie en Evaluatie Bijwerkingen]	ausschließlich elektronisch	ja	2010: 1.545 Meldungen (15,6 %)
PH	2008	direkt: FDA Philippinen	Telefon, SMS, E-Mail, Bantay Gamot Report Form	keine Info	2008: 65 Meldungen (Anzahl der Gesamtmeldungen unbekannt)
SE	1978 2002 2008	indirekt: gemeinnützige Verbraucherschutzorganisation KILEN direkt: Swedish Medical Products Agency	Telefon, Post, online	keine Info	2008: 500 Meldungen (nach unserer Berechnung anhand der Daten ¹ ungefähr 12,5 %)
UK	2003 2005 2008	direkt: MHRA Pilot Phase ¹⁸ 2008: mit Yellow Card	Telefon, Online Yellow Card Form	ja	2009: ca. 100 Meldungen pro Monat (7,3 %)
USA	1960	direkt: FDA	online, Telefon, Post	keine Info	2010: 403.746 Meldungen (48,6 %, auch über PU gemeldet)

Abbildung 1:
Prozentualer Anteil der
Patienten- und Verbraucher-
meldungen 2008 in Australien
(AU)⁶, Kanada (CA)⁷, Däne-
mark (DK)⁸, Italien (IT)⁹, den
Niederlanden (NL)¹⁰, dem
Vereinigten Königreich (UK)¹¹
und den USA¹²

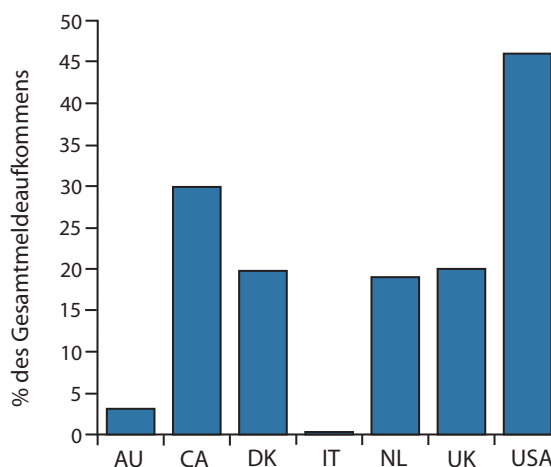
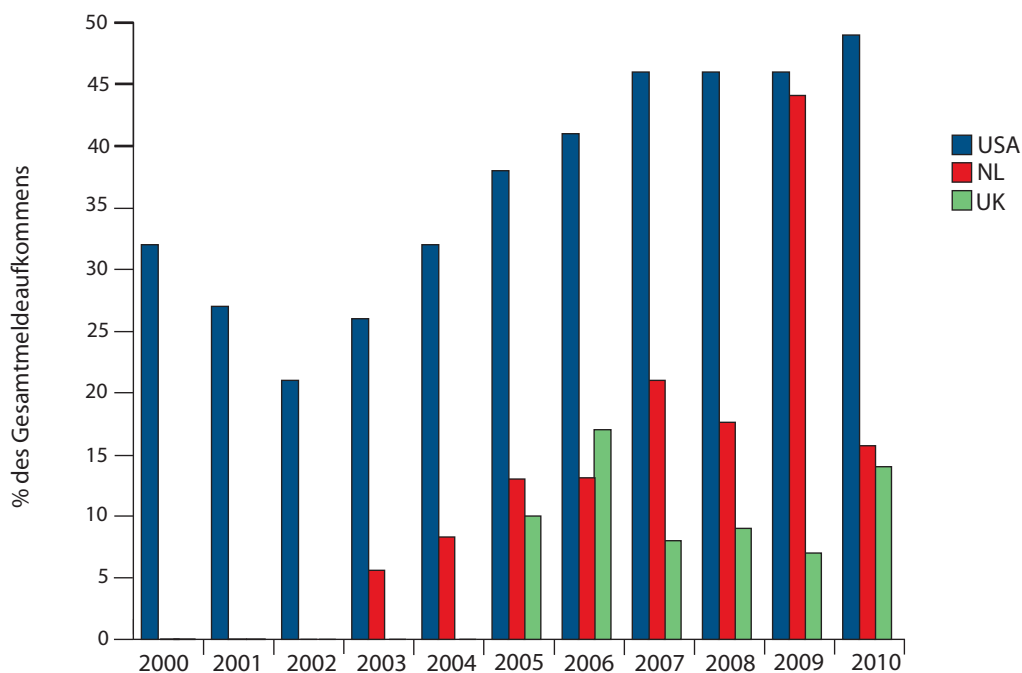


Abbildung 2:
Entwicklung der Patienten-
und Verbrauchermeldungen in
den Niederlanden (NL)¹⁰, dem
Vereinigten Königreich (UK)¹¹
und den USA¹²

* In den Niederlanden ist die starke
Zunahme der Zahl der Meldungen
im Jahr 2009 durch die pandemische
A/H1N1-Grippeimpfung bedingt.



makovigilanz-Datenbank der jeweiligen Behörde aufgenommen. Sofern die Meldung nicht vollständig ist, kann eine Nachfrage erfolgen. Wissenschaftliche Mitarbeiter prüfen – wie bei der Meldung durch die Fachkreise auch –, ob die eingegangene Meldung auf ein neues Risikosignal hinweist.

ERFAHRUNGEN MIT PATIENTENMELDUNGEN IM AUSLAND

Einige Länder haben schon längere Zeit Erfahrung mit UAW-Meldungen von Patienten und Verbrauchern (sogenannte „consumer reports“). Die Tabelle auf Seite 19 zeigt eine Übersicht über die Meldewege, Zahl der Meldungen und Meldeformen in ausgewählten Ländern. Je nach Land können die Patienten in gedruckter Form per Post oder Fax, elektronisch über eine Internetseite oder per Telefon melden. In einzelnen Ländern wurden die Formblätter speziell für die Patienten und Verbraucher angepasst, inhaltlich sind die Meldeformulare in den Ländern aber sehr ähnlich. Patienten in den Niederlanden (NL), Dänemark (DK) und Norwegen (NO) können nur elektronisch melden. In Australien (AU), Kanada (CA) und den USA werden bereits seit den 1960er Jahren Verbraucher- und Patientenmeldungen

9. Farmacosorveglianza: la segnalazione delle reazioni avverse da farmaci in Emilia-Romagna nel 2010

10. www.lareb.nl/Over-Lareb/Jaarberichten

11. www.mhra.gov.uk/Publications/Corporate/AnnualReports/index.htm

12. www.fda.gov/Drugs/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm070456.htm

13. www.imb.ie/EN/News/Irish-Medicines-Board-Publishes-2009-Annual-Report.aspx

14. 3rd-MeTA-Philippines-Forum-Tacandong-Nazarita. MEDSURVEILLANCE PROJECT: Empowering Consumers for Reporting Medicine Problems, 2008

15. THE FAMHP MOVES UP A GEAR Annual Report 2009 Federal Agency for Medicines and Health Products

16. Herxheimer A et al.: Direct Patient Reporting of Adverse Drug Reactions. A Twelve-Country Survey & Literature review, Health Action International (HAI) Europe 2010

17. van Hunsel F et al.: Motives for reporting adverse drug reactions by patient-reporters in the Netherlands. Eur J Clin Pharmacol. 2010;66:1143-1150

18. Blenkinsopp A et al.: Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. Br J Clin Pharmacol. 2007;63(2):148-156

19. Aagaard L et al.: Consumers' reports of suspected adverse drug reactions volunteered to a consumer magazine. Br J Clin Pharmacol. 2010;69(3):317-318

20. Hammond IW et al.: Gibbs Effect of consumer reporting on signal detection: using disproportionality analysis. Expert Opinion On Drug Safety. 2007;6(6):705-712

21. McLernon DJ et al.: Adverse Drug Reaction Reporting in the UK: A Retrospective Observational Comparison of Yellow Card Reports Submitted by Patients and Healthcare Professionals. Drug Saf. 2010;33(9):775-788

22. Egberts TC et al.: Can adverse drug reactions be detected earlier? A comparison of reports by patients and professionals. BMJ. 1996;313(7056):530-531

erfasst.¹ Seit 2003 melden Patienten und Verbraucher in Dänemark (DK) und in den Niederlanden (NL), seit 2005 in Großbritannien (UK) und seit 2008 in Schweden (SE) direkt an die zuständige Behörde.²⁻⁴ In Schweden erfasst KILEN, eine unabhängige Verbraucherorganisation, seit 1978 UAW-Meldungen durch Patienten und, wie oben erwähnt, ist seit 2008 die Meldung auch über den Internetauftritt der Zulassungsbehörde möglich. In Italien können die Patienten seit 2004 das Formblatt direkt von der italienischen Zulassungsagentur AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) herunterladen.¹ Die norwegische Arzneimittelagentur entwickelte zwischen 2008 und 2010 ein elektronisches Berichterstattungssystem für Patienten.⁵ Während in Italien (IT) und Australien (AU) nur ein kleiner Teil der gemeldeten Nebenwirkungen direkt von den Verbrauchern kommt (0,3 bzw. 3,0 Prozent), ist der Anteil in Kanada und den USA mit 32 und 57 Prozent der Meldungen vergleichsweise hoch (Abbildung 1).

MOTIVATION DER PATIENTEN ZUR MELDUNG VON UAW

Florence van Hunsel et al.¹⁷ haben zwischen Januar 2008 und März 2009 in den Niederlanden 1.370 Patienten nach ihrer Motivation für eine UAW-Meldung befragt: 89 Prozent der Patienten wollten ihre Erfahrungen mitteilen, 86 Prozent der Patienten berichteten wegen der Schwere des unerwünschten Ereignisses, 63,2 Prozent hatten Sorge um ihre Gesundheit, 57,6 Prozent gaben an, dass sie beunruhigt waren, weil das unerwünschte Ereignis nicht in der Packungsbeilage erwähnt wurde. 93,8 Prozent waren der Meinung, dass ihre Berichterstattung anderen Patienten helfen könnte.

UNTERSCHIEDE IM MELDEVERHALTEN VON VERBRAUCHERN UND ANGEHÖRIGEN EINES GESUNDHEITSBERUFS

In Studien in Australien, Belgien, dem Vereinigten Königreich, Kanada und den USA wurden die Berichte von Patienten mit den Berichten von den Angehörigen der Gesundheitsberufe verglichen.¹⁸ Die Patienten nutzten oft Beschreibungen für die Symptome (z. B. Unwohlsein, Schwindel und Schlaflosigkeit) und weniger Diagnosen.^{5, 19} Sie berichteten über eine deutlich höhere Anzahl von Symptomen pro Meldung als medizinisches Fachpersonal.^{4, 20, 21} Patienten berichteten vielfach auch nicht schwerwiegende Symptome. So waren 70 Prozent der insgesamt 150 in Norwegen im Jahr 2010 gemeldeten UAW-Verdachtsfälle durch Patienten nicht schwerwiegend.⁵ In Dänemark waren in den Jahren 2004 bis 2006 55 Prozent der Meldungen von Verbrauchern nicht schwerwiegend.²

Patientenmeldungen beinhalten häufig neue Informationen, die nicht in der SmPC (Summary of Product Characteristics, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) erwähnt sind. So enthielt ein Drittel der Patientenmeldungen im ersten Jahr der Erfassung in Dänemark²² Informationen, die nicht in der SmPC erwähnt waren.¹⁸

Wie sich Meldungen von Verbrauchern auf die Signalerkennung auswirken, haben Hammond et al. untersucht.²⁰ Demnach können Berichte über unerwünschte Ereignisse, die von den Verbrauchern direkt gemeldet werden, erheblich zur Früherkennung von Risikosignalen beitragen.

FAZIT

Mit der geänderten Gesetzgebung beabsichtigt die Europäische Kommission, die Bedeutung von Patientenmeldungen zu stärken. Internationale Erfahrungen zeigen, dass die direkte Meldung durch Patienten dazu beitragen kann, Risikosignale frühzeitig zu erkennen. Mit dem neuen gemeinsamen Internetportal der beiden Bundesoberbehörden wird dies im Herbst 2012 auch Patienten in Deutschland einfach und benutzerfreundlich angeboten.

// Insertionsonkogenese bei der Gentherapie monogenetischer Erbkrankheiten //

B. ANLIKER

M. RENNER

M. SCHWEIZER

(PEI)

Bei schweren Erkrankungen, die auf ein defektes Gen zurückzuführen sind, bietet die Gentherapie eine vielversprechende Behandlungsmöglichkeit. Dabei wird eine intakte Version des defekten Gens in somatische Zellen eingeschleust. Dies führt dazu, dass diese Zellen nun das Protein produzieren können, das vorher durch den Gendefekt nicht vorhanden oder nicht funktionsfähig war. In den letzten zehn Jahren wurden im Rahmen klinischer Gentherapiestudien beeindruckende Erfolge insbesondere bei Kindern mit schweren angeborenen Immunschwächekrankheiten erzielt. Bei diesen Studien wurden jedoch auch die damit verbundenen Risiken deutlich. Denn wenn proliferierende Zellen wie beispielsweise Blutstammzellen korrigiert werden sollen, muss das intakte Gen in deren Genom integriert werden, um an die Tochterzellen weitergegeben zu werden. Dies birgt das Risiko, dass durch Insertionsmutagenese eine maligne Entartung dieser Zellen induziert wird. Der folgende Beitrag fasst die bisherigen Erfahrungen der Gentherapie bei Blutstammzellen zusammen und gibt einen Überblick über den Stand der Forschung zur Entwicklung integrierender Vektoren, die das Risiko einer Insertionsonkogenese vermindern sollen.

DAS EINSCHLEUSEN DES INTAKTEN GENS IN DIE ZELLE UND MÖGLICHE FOLGEN EINER CHROMOSOMALEN INTEGRATION

Die effizienteste Methode, intakte Gene in Zellen einzuschleusen, ist die Verwendung viraler Vektoren als Genfähren. Dabei wird das Gen, von dem man sich die therapeutische Wirkung erhofft, in das virale Genom eingebaut und mit ihm in das Viruspartikel verpackt, sodass die Genübertragung so effizient wie bei einer Virusinfektion abläuft. In der Folge wird das therapeutische Gen in den Zielzellen exprimiert, während eine weitere Vermehrung des Virus durch Inaktivierung der hierfür notwendigen Faktoren verhindert wird.

Retroviren und davon abgeleitete Vektoren zeichnen sich gegenüber anderen Viren dadurch aus, dass ihr Genom nicht nur in das Zytoplasma und den Kern der Zielzelle gelangt und hier episomal exprimiert, sondern darüber hinaus auch in ein Chromosom der Wirtszelle eingebaut wird. Das fremde Gen verbleibt nun wie ein zelluläres Gen in der Wirtszelle und wird auch auf alle Tochterzellen weitergegeben, während nicht eingebaute Genome bald abgebaut oder bei der Zellteilung auf nur eine Tochterzelle weitergegeben werden. Retrovirale Vektoren eignen sich also besonders für Gentherapieansätze, bei denen proliferierende Zellen, wie beispielsweise Blutstammzellen, korrigiert werden sollen, um durch das Hinzufügen einer intakten Version des mutierten Gens die Folgen der monogenen Erbkrankheit abzuschwächen.

Der Einbau des fremden Gens in das Zellgenom unter Verwendung retroviraler Vektoren hat aber nicht nur Vorteile. Da das Gen vorwiegend an beliebiger Stelle im Genom eingebaut wird, kann es zu einer Schädigung des Wirtsgenoms kommen, zum Beispiel wenn es in den kodierenden Bereich eines Gens inseriert und dessen Leserahmen dadurch zerstört wird. In den meisten Fällen ist der Verlust eines Gens und die gegebenenfalls damit verbundene Eliminierung dieser Zelle von keiner großen Bedeutung für den Organismus. Relevant wird es jedoch, wenn Gene betroffen sind, die an der Steuerung des Zellwachstums beteiligt sind und es als Folge der Insertion zu unkontrolliertem Zellwachstum, also zu Krebs, kommt. Man kann sich verschiedene Mechanismen vorstellen, die so etwas bewirken: zum

Beispiel die Zerstörung eines Tumorsuppressorgens, das die Zellproliferation hemmt, oder die Aktivierung eines Protoonkogens, das das Zellwachstum fördert. Für eine Inaktivierung oder Aktivierung eines zellulären Gens muss das fremde Gen nicht unbedingt in den kodierenden Bereich integriert werden. Oft wird die Deregulierung der Genexpression durch Integration in die regulatorischen Bereiche dieser Gene, vorwiegend in die Promotorbereiche, erreicht. In der Folge kann dies zu einer verstärkten Zellproliferation, Auswachsen eines dominanten Zellklons und schließlich zum Tumor führen.

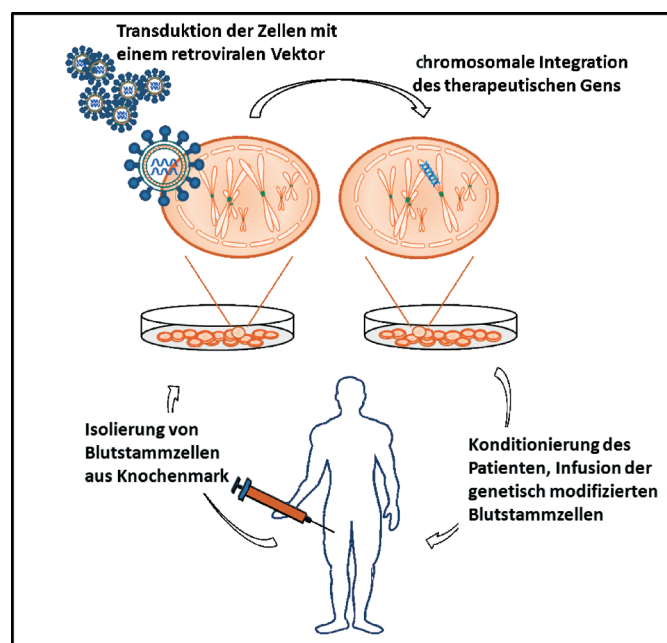
ERFOLGE UND NEBENWIRKUNGEN DER GENTHERAPIE BEI KLINISCHEN STUDIEN MIT GEN-MODIFIZIERTEN BLUTSTAMMZELLEN

Die genetische Korrektur von Blutstammzellen wurde bisher hauptsächlich bei monogenetischen Erkrankungen vorgenommen, die zu einer schweren Störung des Immunsystems führen. Hierzu gehören die X-chromosomale Form des kombinierten schweren Immundefekts (X-SCID), der durch das Fehlen von Adenosindesaminase hervorgerufene kombinierte schwere Immundefekt (ADA-SCID), das Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS) und die X-chromosomale Form der chronischen Granulomatose (X-CGD).¹ Als Standardtherapie wird bei diesen Erkrankungen eine allogene Knochenmarktransplantation durchgeführt, vorausgesetzt, es findet sich ein passender Spender. Nur wenn kein HLA-identischer Spender zur Verfügung steht, wird eine gentherapeutische Korrektur der autologen Blutstammzellen in Betracht gezogen. Dabei werden mit konventionellen Methoden Blutstammzellen des Knochenmarks aus dem Blut des zumeist pädiatrischen Patienten entnommen und im Labor kultiviert. Mit Hilfe des viralen Vektors wird die korrekte Version des für die Störung verantwortlichen mutierten Gens in die Zellen eingebracht und diese schließlich wieder in den Patienten reinfundiert (siehe Abbildung).

Zur Korrektur der autologen Blutstammzellen wurden bei den ersten klinischen Studien zu X-SCID, ADA-SCID, WAS und X-CGD gammaretrovirale Vektoren verwendet, bei denen die Expression des therapeutischen Gens durch die viralen Regulationselemente gesteuert wird (siehe Tabelle Seite 24). In allen diesen Phase-I/II-Studien wurde der große klinische Nutzen der Gentherapie deutlich. Die bekanntesten Beispiele sind die sogenannten „Bubble-Boys“, die ohne Knochenmarktransplantation aufgrund ihrer

Abbildung:
Prinzip der Ex-vivo-Gentherapie von monogenetischen Erbkrankheiten

Quelle: PEI



Immundefizienz vollständig von möglichen Infektionsquellen abgeschottet werden müssten, während sie nach Gentherapie ein weitgehend normales Leben führen können. Allerdings wurden auch die damit verbundenen Risiken erkennbar. Bei den Studien zu X-SCID und WAS ist in einem zeitlichen Abstand von 16 Monaten bis sechs Jahren nach der Gentherapie bei 25 beziehungsweise 40 Prozent der behandelten Patienten eine Leukämie aufgetreten. Ein Patient ist an der Leukämie verstorben, während die anderen Patienten gut auf die Chemotherapie ansprachen. Bei den Studien zu X-CGD zeigte sich bei allen Patienten mit stabilem Anwachsen der korrigierten Zellen eine übermäßige Beteiligung einzelner Zellklone bei der Blutbildung (klonale Expansion). Im Anschluss entwickelte sich bei diesen Patienten ein myelodysplastisches Syndrom mit Monosomie des Chromosoms 7. Einzig bei den behandelten ADA-SCID-Patienten wurden bisher keine schweren Nebenwirkungen aufgrund der Vektorintegration beobachtet, was vermuten lässt, dass krankheitsspezifische Faktoren die Entstehung einer Insertionsonkogenese mitbeeinflussen können.

Tatsächlich ergab die Analyse der Zellen von Patienten, die als Folge der Gentherapie mit gammaretroviralen Vektoren eine Leukämie entwickelt haben, dass der Vektor in der Nähe eines sogenannten Protoonkogens inseriert wurde und dadurch dessen Expression verändert hat. In der Folge kam es zu einer verstärkten Proliferation dieses Klon und schließlich zur Leukämie. Dabei spielt das aktivierende Potenzial der viralen Regulationselemente eine wichtige Rolle. Diese Erkenntnis hat dazu geführt, dass heute herkömmliche gammaretrovirale Vektoren kaum mehr zum Einsatz kommen. An deren Stelle sind neue sogenannte „selbst inaktivierende Vektoren“ (SIN-Vektoren) getreten, die diese funktionellen viralen Regulationselemente im integrierten Zustand nach Infektion der Zelle nicht mehr enthalten. Derzeit werden genetisch korrigierte Blutstammzellen, die mittels SIN-Vektoren mit dem therapeutischen Gen

Tabelle:
Klinische Studien mit
genetisch modifizierten Blut-
stammzellen in Europa

Indikation	verwendeter Vektor	Stadium der klinischen Entwicklung	klinischer Nutzen	Insertionsonkogenese	Nachbeobachtungszeitraum
ADA-SCID ²	gammaretroviraler Vektor	Phase-I/II-Studien; 25 behandelte Patienten	18 Patienten unabhängig von ADA-Enzyersatz-therapie (72 %)	bisher keine Hinweise	bis zu 7 bzw. 9 Jahren
X-SCID ^{3,1}	gammaretroviraler Vektor	Phase-I/II-Studien; 20 behandelte Patienten	17 Patienten mit klinischem Nutzen (85 %)	5 Patienten mit akuter lymphatischer T-Zell-Leukä- mie (25 %)	bis zu 10 Jahren
X-CGD ^{4,5}	gammaretroviraler Vektor	Phase-I/II-Studien; 7 behandelte Patienten	3 Patienten mit ausreichendem Anwachsen der Zellen und einem vorübergehenden klinischen Nutzen (43 %)	3 Patienten mit myelodys- plastischem Syndrom und Monosomie 7 (43 %)	26 Monate und 45 Monate**
WAS ⁶	gammaretroviraler Vektor	Phase I/II; 10 behandelte Patienten	9 Patienten mit klinischem Nutzen (90 %)	4 Patienten mit akuter lymphatischer T-Zell- Leukämie (40 %)	bis zu 5 Jahren
X-SCID ¹	SIN gammaretroviraler Vektor	laufende Phase-I/II- Studien	keine Informationen verfügbar	bisher keine Hinweise	keine Informationen verfügbar
WAS ⁷	SIN lentiviraler Vektor	laufende Phase-I/II-Studie; 3 behandelte Patienten	keine Informationen verfügbar	bisher keine Hinweise	4, 7 und 16 Monate
Beta-Thalass- ämie ⁸	SIN lentiviraler Vektor	laufende Phase-I/II-Studie; 1 behandelter Patient	1 Patient unabhängig von Bluttransfu- sionen (100 %)	bisher keine Hinweise	51 Monate
ALD ⁹	SIN lentiviraler Vektor	laufende Phase-I/II-Studie; 3+1* behandelte Patienten	2 Patienten mit klinischen Nutzen	bisher keine Hinweise	bis zu 4 Jahren
MILD ⁹	SIN lentiviraler Vektor	laufende Phase-I/II-Studie	keine Informationen verfügbar	bisher keine Hinweise	keine Informationen verfügbar

* Ein Patient wurde erst vor Kurzem behandelt, sodass hier aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit keine weiteren Informationen vorliegen (pers. Mitteilung Nathalie Cartier, Jahrestagung der DG-GT, Frankfurt, 2012).

** Ende des Nachbeobachtungszeitraums für zwei Patienten, zum dritten Patienten liegen keine Informationen vor.

SCID: schwerer kombinierter Immundefekt; ADA: Adenosindeaminase; CGD: chronische Granulomatose; WAS: Wiskott-Aldrich-Syndrom; ALD: Adrenoleukodystrophie. MLD: metachromatische Leukodystrophie.

ausgestattet wurden, in mehreren klinischen Studien getestet (siehe Tabelle). Bisher sind keine Insertionsonkogenesen nach Anwendung der SIN-Vektoren bekannt geworden. Allerdings ist die Anzahl der bisher behandelten Patienten gering und deren Nachbeobachtungszeit noch kurz.

KANN EINE INSERTIONSONKOGENESE FRÜHZEITIG ERKANNT WERDEN?

Bei der klinischen Anwendung von korrigierten autologen Blutstammzellen wird, wie bei anderen Gentherapiestudien auch, eine Langzeitnachbeobachtung der behandelten Patienten gefordert, um auch zeitlich verzögert auftretende Nebenwirkungen zu erfassen. Dabei wird die Klonalität der Blutzellen anhand einer genauen Analyse der Vektorintegrationsstellen überprüft. Dies ist möglich, weil jede korrigierte Blutstammzelle durch den zufälligen Integrationsort des viralen Vektors eine spezifische genetische Signatur erhält. Die engmaschigen Kontrolluntersuchungen des Knochenmarks und der peripheren Leukozyten sollen eine frühzeitige Detektion einer übermäßigen Beteiligung einzelner Klone bei der Blutbildung ermöglichen. Während technische Neuerungen im Bereich der Hochdurchsatzsequenzierung derartige Klonalitätsuntersuchungen möglich machen, bleibt die Interpretation der Daten in Bezug auf eine Früherkennung einer Insertionsonkogenese jedoch schwierig. Denn eine klonale Expansion einzelner Klone führt nicht immer zu einer Insertionsonkogenese, wie das Beispiel des Patienten aus der Beta-Thalassämie-Studie deutlich macht: Der Patient zeigte eine starke Expansion eines einzelnen Klon, welche sich 15 Monate nach der Gentherapie stabilisierte und bisher nicht zu einer Leukämie geführt hat.⁸ Welche zusätzlichen Faktoren eine insertionelle Leukämieentstehung begünstigen, ist bisher nicht ganz verstanden. Es wird aber postuliert, dass zusätzlich zur klonalen Expansion eines kritischen Klon weitere transformationsfördernde Ereignisse wie beispielsweise Sekundärmutationen für die Entwicklung einer Leukämie notwendig sind.

Die regelmäßige Klonalitätsuntersuchung von Knochenmark und peripheren Leukozyten bleibt im Falle einer Insertionsonkogenese auch nach der Chemotherapie wichtig. Bei X-SCID-Patienten, die eine Leukämie entwickelten, zeigen diese Untersuchungen die erneute Regeneration der Blutbildung aus genetisch korrigierten Zellen nach der Chemotherapie. Bisher wurde dabei keine erneute klonale Dominanz des kritischen Klon beobachtet.¹⁰

STRATEGIEN ZUR VERHINDERUNG EINER INSERTIONSONKOGENESE

Wie bereits beschrieben, hängt das Risiko einer Insertionsonkogenese einerseits vom Integrationsort der viralen Erbsubstanz und andererseits von den Eigenschaften der integrierten DNA ab. So können die regulatorischen Sequenzen im viralen Vektor, die die Expression des therapeutischen Gens steuern, einen Einfluss auf benachbarte zelluläre Sequenzen ausüben und damit die Induktion eines Onkogens induzieren. Um dies zu verhindern, kommen heute vor allem die vorher beschriebenen SIN-Vektoren zum Einsatz. Aufgrund des günstigeren Integrationsprofils lentiviraler Vektoren werden anstelle von gammaretroviralen SIN-Vektoren häufiger lentivirale SIN-Vektoren verwendet. Auch die Abteilung Medizinische Biotechnologie des Paul-Ehrlich-Instituts beschäftigt sich unter anderem mit der Entwicklung von lentiviralen SIN-Vektoren auf der Basis eines Affenimmundefizienzvirus (simian immunodeficiency virus, SIV) und des HIV-2.¹¹

Zahlreiche Forschungsgruppen arbeiten auch an der Entwicklung und dem Einsatz von genetischen Insulatorsequenzen.¹² Diese Sequenzen flankieren das Vektorgenom und verhindern dadurch, dass nach Integration regulatorischer Sequenzen die Expression benachbarter zellulärer Gene beeinflusst wird. Dies soll ebenfalls dazu beitragen, das Risiko einer Insertionsonkogenese nach Insertion des viralen Vektors ins Genom der Wirtszelle zu reduzieren.

REFERENZEN

1. Naldini L: Ex vivo gene transfer and correction for cell-based therapies. *Nat Rev Genet.* 2011;12(5):301-315
2. Montiel-Equihua CA et al.: Gene therapy for severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency; *Curr Gene Ther.* 2012;12:57-65
3. Biasco L et al.: Retroviral integrations in gene therapy trials. *Mol Ther.* 2012;20(4):709-716
4. Grez M et al.: Gene therapy of chronic granulomatous disease: the engraftment dilemma. *Mol Ther.* 2011;19(1):28-35
5. Seger RA: Chronic granulomatous disease: recent advances in pathophysiology and treatment. *Neth J Med.* 2010;68(11):334-340
6. Klein C: Gene therapy for Wiskott-Aldrich-Syndrom. Jahrestagung der DG-GT: Frankfurt, März 2012
7. Aiuti A: Lentiviral vector transduced CD34+ cells for the treatment of Wiskott-Aldrich Syndrome. XIXth Annual ESGCT Congress, Brighton, October 2011
8. Payen E et al.: Lentivirus vectors in B-thalassemia. *Methods Enzymol.* 2012;507:109-124
9. Biffi A et al.: Gene therapy for leukodystrophies. *Hum Mol Genet.* 2011;20(R1):R42-53
10. Wang GP et al.: Dynamics of gene-modified progenitor cells analyzed by tracking retroviral integration sites in a human SCID-X1 gene therapy trial. *Blood.* 2010;115(22):4356-4366
11. Kloke B et al.: Functional HIV-2- and SIVsmmPBj- derived lentiviral vectors generated by a novel polymerase chain reaction-based approach. *J Gene Med.* 2010;12(5): 446-452
12. Emery DW: The use of chromatin insulators to improve the expression and safety of integrating gene transfer vectors. *Hum Gene Ther.* 2011;22(6):761-774
13. Le Provost F et al.: Zinc finger nuclease technology heralds a new era in mammalian transgenesis. *Trends Biotechnol.* 2010;28:134-141
- Neben diesen Maßnahmen zur Unterdrückung unerwünschter Effekte der Vektorsequenzen auf zelluläre Gene werden auch Strategien entwickelt, die eine gerichtete Integration des Vektors in das Genom der Zelle erlauben.
- Eine Strategie zur gerichteten Insertion ist die Verwendung von Zinkfinger-nukleasen.¹³ Diese binden sequenzspezifisch an die DNA und fügen mit ihrer unspezifisch schneidenden Nukleasedomäne Doppelstrangbrüche in die DNA ein. An dieser Stelle kann dann die Integration des therapeutischen Gens über homologe Rekombination erfolgen. Werden Zinkfinger-nukleasen nun so konstruiert, dass die Bindung an unkritische Sequenzbereiche, zum Beispiel an nicht kodierende repetitive Sequenzen im Genom, erfolgt, wird das Risiko einer Insertion-onkogenese durch den dort integrierenden Vektor deutlich reduziert. Da sowohl die Expressionskassette für die Zinkfinger-nuklease als auch für das therapeutische Gen in die jeweilige Zielzelle aufgenommen werden muss, ist die Effizienz der zielgerichteten Integration noch relativ gering. Auch wurden „Off-target“-Effekte, unspezifische Doppelstrangbrüche an anderen Stellen im Genom, beobachtet, die zu Mutationen im Zellgenom und letztendlich zur tumorigenen Entartung oder Apoptose der Zelle führen könnten.¹⁴
- Daneben kann auch allein durch die geeignete Wahl des Vektors das Risiko einer Insertion an ungeeigneter Stelle beeinflusst werden. So konnte das Team um Zoltán Ivics aus der Abteilung Medizinische Biotechnologie des PEI zeigen, dass sogenannte Sleeping-Beauty Transposons, mobile DNA-Elemente, die mithilfe von Transposasen von einem Locus im Genom zu einem anderen springen können, seltener als gammaretrovirale oder lentivirale Vektoren in kritische Abschnitte zellulärer DNA integrieren.¹⁵
- Im direkten Vergleich von lentiviralen, gammaretroviralen und alpharetroviralen Vektoren wurde von einer Arbeitsgruppe aus Hannover gezeigt, dass alpharetrovirale Vektoren seltener in intragenische Sequenzabschnitte integrieren als die beiden anderen Vektortypen und damit das Risiko einer Insertion-onkogenese vermutlich verringert ist.¹⁶
- Insgesamt wird damit in der präklinischen Forschung und Entwicklung intensiv an zahlreichen Ansätzen gearbeitet, um die Gentherapie von Erkrankungen des Blutsystems zu einer etablierten und sicheren Behandlungsoption zu entwickeln.
14. Baum C: Insertional mutagenesis in gene therapy and stem cell biology. *Curr. Opin. Hematol.* 2007;14:337-342
15. Ammar I et al.: Retargeting transposon insertions by the adeno-associated virus Rep protein. *Nucleic Acids Research.* 2012 Apr 19
16. Suerth JD et al.: Alpharetroviral Self-inactivating Vectors: Long-term Transgene Expression in Murine Hematopoietic Cells and Low Genotoxicity. *Mol Ther.* 2012 Feb 14. doi: 10.1038/mt.2011.309.

NEUES IN KÜRZE

HÄMOVIGILANZBERICHT 2010 ERSCHIENEN

In der aktuellen Ausgabe gibt das PEI einen Überblick über die gemeldeten Transfusionsreaktionen und Zwischenfälle im Jahr 2010. Die Bewertungen der Meldungen sind dabei den Meldungen aus den Vorjahren gegenübergestellt. Die Auswertung bestätigt den hohen Sicherheitsstandard bezüglich des Risikos transfusionsbedingter viraler Infektionen. Aufgrund des intensiven Spenderscreenings sind sie zu einem extrem seltenen Ereignis bei dem Einsatz von Blutkomponenten geworden.

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

NARKOLEPSIE IM ZEITLICHEN ZUSAMMENHANG MIT PANDEMISCHER INFLUENZA (A/H1N1)-IMPfung

Bis zum 20.04.2012 sind dem Paul-Ehrlich-Institut insgesamt 29 Verdachtsfälle einer Narkolepsie im zeitlichen Zusammenhang mit Pandemrix® berichtet worden. Davon wurde in 20 Fällen (13 Kinder und 7 Erwachsene) eine Narkolepsie bestätigt. Die Informationen zur deutschlandweiten Narkolepsie-Studie wurden aktualisiert. www.pei.de --> Topthema Narkolepsie

ARZNEIMITTELSICHERHEIT PROMINENT AUF DEN INTERNETSEITEN DES PAUL-EHRlich-INSTITUTS

Das Thema Pharmakovigilanz ist zukünftig über die Hauptnavigation und damit immer direkt erreichbar. Der neue Auftritt bietet eine Startseite, auf der die aktuellen Sicherheitsinformationen gelistet sind. Außerdem sind die verschiedenen Online-Meldewege über grafische Elemente direkt

verlinkt. Die neuen Seiten bieten einen Überblick über die Meldewege und alle Ansprechpartner. Das Archiv erlaubt zusätzlich einen Zugriff auf die Sicherheitsinformationen der Hämovigilanz. Die UAW-Datenbank ist zukünftig schneller erreichbar. www.pei.de/vigilanz

VERANSTALTUNG „BFARM UND PEI IM DIALOG“ – PHARMAKOVIGILANZ AKTUELL

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) richten eine Veranstaltung zu aktuellen Fragen der Pharmakovigilanz im Wissenschaftszentrum Bonn aus. Mit der Einführung der neuen Pharmakovigilanzgesetzgebung ergibt sich für die Bundesoberbehörden und die Industrie eine Reihe von Änderungen, die neue Arbeitsprozesse erforderlich machen. Aus diesem Anlass laden BfArM und PEI zu einer Dialogveranstaltung am 18. September 2012 mit dem Schwerpunktthema „Pharmakovigilanz aktuell“ in das Wissenschaftszentrum in Bonn ein. Das Programm beinhaltet folgende Vorträge:

- AMG-Novelle: die wichtigsten Neuerungen – Dr. Anne Dwenger, Bundesministerium für Gesundheit
- Die neue Struktur der Abteilung Pharmakovigilanz im BfArM: eine Anpassung an aktuelle Anforderungen für die Arzneimittelsicherheit – Prof. Dr. Birgitta Kütting, Abteilungsleiterin Pharmakovigilanz, BfArM
- Die Aufgaben des „Pharmacovigilance Risk Assessment Committee“ (PRAC) – Dr. Martin Huber, Vertreter des BfArM im PRAC
- Signaldetektion – Dr. Norbert Paeschke, BfArM
- Risk Management Plan (GVP-Modul V) – Dr. Brigitte Keller-Stanislawski, Abteilungsleiterin Pharmakovigilanz, PEI
- Post authorisation safety studies – Dr. Valérie Strassmann und Dr. Jutta Krappweis, BfArM
- Das neue Artikel-107-Verfahren: Änderungen und Erweiterungen – Dr. Axel Thiele, BfArM
- Transparenzpflichten – Dr. Karin Weisser, PEI

Parallel zur Plenarveranstaltung sind folgende vertiefende Workshops geplant:

- Pharmacovigilance System Master File – Leitung: Dr. Jan Schaefer, BfArM
- Periodic Safety Update Reports – Leitung: Prof. Dr. Bernhardt Sachs und Dr. Anne Blumberg, BfArM
- Individual Case Reporting – Leitung: Dr. Dirk Mentzer, PEI

In einer abschließenden Podiumsdiskussion unter Moderation von Prof. Dr. Walter Schwerdtfeger, Präsident des BfArM, besteht auch für die Verbände Gelegenheit, mit Kurzstatements die für sie besonders relevanten Aspekte zu beleuchten. Die Teilnahmegebühr inkl. Workshopteilnahme beträgt 85 €. Anmeldungen können bis zum 01.09.2012 per E-Mail (dialog@bfarm.de) erfolgen. www.bfarm.de/BfArM_PEI_Dialog

7. DEUTSCHER PHARMAKOVIGILANZ-TAG IM BFARM

Am 15.11.2012 findet im Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) der 7. Deutsche Pharmakovigilanz-Tag statt. Neben aktuellen Beiträgen aus dem Bundesministerium für Gesundheit und dem BfArM stehen UAW-Berichte von Patienten sowie lebensphasenspezifische Risikoerkennung und Prävention im Mittelpunkt der Veranstaltung. Die Veranstaltung soll allen auf diesem Gebiet tätigen Wissenschaftlern und Vertretern aus Behörden, Industrie sowie Krankenkassen die Möglichkeit bieten, neue Ergebnisse vorzustellen, zu diskutieren und Erfahrungen auszutauschen.

Die Anmeldung von Beiträgen kann einschließlich der Einreichung von Abstracts bis zum 15.08.2012 per E-Mail (petra.thuermann@helios-kliniken.de) erfolgen.

Die Tagungsgebühr beträgt 110€ (Industrie) bzw. 60€ (Universität/Behörde). Anmeldungen können bis zum 01.09.2012 bei folgender Adresse erfolgen:

Kontakt: Andrea Stüven, Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München, E-Mail: stueven@ibe.med.uni-muenchen.de

http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2012/4-2012_Abstract.html?nn=3889286

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

06.06.2012 ANAPEN® (ADRENALIN-AUTOINJEKTOR): RÜCKRUF WEGEN MÖGLICHER FEHLERHAFTER ABGABE DES WIRKSTOFFES

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) rät Patienten, die im Besitz des Adrenalin-Autoinjektors Anapen® sind, diesen dringend gegen ein anderes geeignetes Arzneimittel auszutauschen. Betroffen sind die Arzneimittel Anapen® 300 µg Adrenalin in 0,3-ml-Injektionslösung, Fertigspritze und Anapen® Junior 150 µg Adrenalin in 0,3-ml-Injektionslösung, Fertigspritze.

Der Adrenalin-Autoinjektor Anapen® wird zur sofortigen Behandlung eines Schockzustandes (anaphylaktischer Notfall) eingesetzt. Bei einigen Chargen der betroffenen Produkte besteht das mögliche Risiko, dass die Adrenalinlösung bei einem anaphylaktischen Notfall nicht oder nicht in hinreichender Menge abgegeben wird und damit keine erfolgreiche Behandlung des Schockzustandes erfolgt. Patienten sollen betroffene Produkte trotzdem noch so lange mit sich führen, bis sie sich im Besitz eines alternativen, von ihrem Arzt verschriebenen Arzneimittels befinden.

Ärzte sollen ihre Patienten in die sichere Handhabung dieses Alternativproduktes einweisen.

LINK
ZUM BEITRAG

04.06.2012 CARBOPLATIN-HALTIGE ARZNEIMITTEL: BILDUNG VON UNLÖSLICHEN PARTIKELN

Wegen des anhaltenden Auftretens unlöslicher kristalliner Partikel bei einer Vielzahl Carboplatin-haltiger Arzneimittel wurden weitere Maßnahmen veranlasst. Da Carboplatin-haltige Arzneimittel bei einigen Indikationen unverzichtbar sind, hält das BfArM eine vorläufige Aussetzung der Chargenrückrufe bzw. Nichtvermarktung für notwendig. Diese Aussetzung erfolgt bis zum 13.06.2012. Die Chargenrückrufe bzw. Nichtvermarktung war die Folge der Ergebnisse der „Nicht-Arzneibuch-Methoden“. Diese Aussetzung erfolgt unter der Auflage der Filtrierung durch einen 5-µm-Partikelfilter. Die pharmazeutischen Unternehmer sind bis zum 08.06.2012 aufgerufen, den Nachweis der Eignung mehrerer Filtersysteme mit unterschiedlichen Porengrößen für ihre Carboplatin-haltigen Arzneimittel zu erbringen. Basierend auf den eingereichten Untersuchungsergebnissen wird das BfArM bis zum 13.06.2012 die Eignung der Filtersysteme prüfen und weitere Empfehlungen aussprechen. Weitere Aufforderungen zu Untersuchungen zu den Partikelverunreinigungen werden zudem in Kürze folgen.

LINK
ZUM BEITRAG

LINK
ZUM BEITRAG

22.05.2012 ADENURIC® (FEBUXOSTAT): RISIKO SCHWERER HYPERSENSITIVITÄTSREAKTIONEN

Berlin-Chemie AG (Menarini) informiert in einem Rote-Hand-Brief über das Auftreten von schweren Hypersensitivitätsreaktionen, darunter auch Stevens-Johnson-Syndrom und akute anaphylaktische Reaktionen bzw. Schock, unter einer Therapie mit Febuxostat. In den meisten Fällen traten diese Reaktionen während des ersten Monats der Therapie auf. Bei einigen Patienten war in der Anamnese bereits eine frühere Überempfindlichkeitsreaktion unter Allopurinol und/oder eine Nierenerkrankung bekannt.

LINK
ZUM BEITRAG

11.05.2012 PROTOPIC® (TACROLIMUS): WICHTIGE ANWENDUNGSEMPFEHLUNGEN

Astellas Pharma GmbH weist auf die Gefahr des Auftretens von malignen Veränderungen, z. B. Lymphome und Hautkrebs, in einem Informationsbrief hin. Protopic® soll nur bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die nicht auf sonstige Standardtherapien (z. B. topische Kortikosteroide) ansprechen oder nicht vertragen, angewendet werden. Kinder unter zwei Jahren sollen nicht mit Protopic® therapiert werden. Bei Kindern im Alter zwischen zwei und 16 Jahren ist die Anwendung auf die niedrigere Stärke, d. h. Protopic® 0,03-%-Salbe, beschränkt.

LINK
ZUM BEITRAG

10.05.2012 VIASPAN®-ORGANKONSERVIERUNGSLÖSUNG: RÜCKRUF WEGEN MÖGLICHER PRODUKTKONTAMINATION BEI HERSTELLUNG

30.03.2012 Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA weist darauf hin, dass die ViaSpan®-Organkonservierungslösung möglicherweise mit *Bacillus cereus* bei der Herstellung kontaminiert wurde. Da Alternativprodukte zur Verfügung stehen, wurden als Vorsichtsmaßnahme alle potenziell kontaminierten ViaSpan®-Chargen zurückgerufen. Ein weiterer Informationsbrief enthält Angaben zur Resistenzsituation und zur Auswahl eines geeigneten antibiotischen Wirkstoffs bei Verdacht auf eine *Bacillus cereus*-Infektion.

LINK
ZUM BEITRAG

LINK
ZUM BEITRAG

03.05.2012 ATORVASTATIN BASICS FILMTABLETTEN® (ATORVASTATIN): RÜCKRUF

Basics GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief über den Rückruf aller auf dem Markt befindlichen Chargen des Arzneimittels (10 mg/20 mg/40 mg und 80 mg), da in der Gebrauchsinformation fälschlicherweise eine fehlerhafte Dosierungsanweisung für Kinder angegeben wurde. Die Angabe (Punkt 3 der Gebrauchsinformation) zur Tageshöchstdosis für Kinder lautet fälschlicherweise „maximal 80 mg einmal täglich“ anstatt „maximal 20 mg einmal täglich“.

LINK
ZUM BEITRAG

30.04.2012 GILENYA® (FINGOLIMOD): EMPFEHLUNG FÜR EINE INTENSIVIERTE ÜBERWACHUNG DER KARDIOVASKULÄREN FUNKTION

Novartis Pharma GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief über Ergebnisse und resultierende Maßnahmen nach einer umfassenden Nutzen-Risiko-Bewertung zu Gilenya® im Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA). Patienten mit medikamentös bedingten bzw. vorbestehenden Überleitungsstörungen am Herzen sollten nicht mit Gilenya® behandelt werden bzw. sollten eine Therapie nur nach positiver Nutzen-Risiko-Abwägung erhalten. Im Falle einer Erstgabe empfiehlt sich eine intensiviertere EKG-Überwachung vor, während und nach Therapie mit Gilenya®.

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