

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 4 | Dezember 2012

ARZNEIMITTEL IM BLICK

Risiken der intravitrealen Anwendung von Bevacizumab (Avastin®)	3
Fluorchinolone und das potenzielle Risiko einer Netzhautablösung	13
Duogynon: Angeborene Fehlbildungen nach Applikation der Östrogen-Progesteron-Kombination in der Schwangerschaft – Auswertung einer retrospektiven Fallserie	20

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Signaldetektion und -analyse	24
------------------------------	----

FORSCHUNG

Analyse von MRSA humanen und tierischen Ursprungs als Grundlage neuer Therapiestrategien	30
--	----

NEUES IN KÜRZE

Meldungen aus BfArM und PEI	33
-----------------------------	----

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	36
--	----

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

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

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

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

ZIEL

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

MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

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

IMPRESSUM

HERAUSGEBER

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, Bonn) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI, Langen)
Beide Institute sind Bundesoberbehörden im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

REDAKTION

Dr. Christian Behles, BfArM
Tel.: +49-(0)228-99-307-3278
E-Mail: Christian.Behles@bfarm.de
Dr. Walburga Lütkehermölle,
Pharmakovigilanz BfArM

Dr. Corinna Volz-Zang, Pressestelle PEI
Tel.: +49-(0)6103-77-1093
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.

In dem Bulletin finden Sie diagnostische und therapeutische Hinweise und Empfehlungen. Diese können die Arbeit des Arztes lediglich ergänzen, nicht aber diagnostische und therapeutische Einschätzungen und Entscheidungen des Arztes ersetzen. Die ärztliche Behandlung, insbesondere auch die Verschreibung und Dosierung von Medikamenten, erfolgt stets in eigener Verantwortung des Arztes.

AUFFORDERUNG ZUR MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN UNERWÜNSCHTER ARZNEIMITTELWIRKUNGEN ODER IMPFKOMPLIKATIONEN

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

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

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

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

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

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

// Risiken der intravitrealen Anwendung von Bevacizumab (Avastin®) //

L. HEYMANS

K. WEISSER

(PEI)

Die Sicherheit der nicht zugelassenen Anwendung von Avastin® (Bevacizumab) am Auge, insbesondere bei der feuchten altersbedingten Makuladegeneration (AMD), ist seit einigen Jahren in der Diskussion. Neuere Daten haben gezeigt, dass nach intravitrealer Behandlung die Konzentration des zirkulierenden VEGF abnimmt. Nach intravitrealer Injektion von VEGF-Inhibitoren wurden systemische unerwünschte Ereignisse einschließlich nicht okularer Hämorrhagien und arterieller thromboembolischer Ereignisse berichtet. Es besteht das theoretische Risiko eines Zusammenhangs dieser Ereignisse mit der VEGF-Inhibition. Diese Erkenntnisse haben zu einer Änderung der Fachinformation von Avastin® geführt. Im vorliegenden Artikel wird die Datenbasis, die dieser Entscheidung zugrunde lag, erläutert.

FACHINFORMATION VON AVASTIN®

Um auf die neuen Erkenntnisse zur Sicherheit und Pharmakokinetik nach der Anwendung am Auge hinzuweisen, wurde die Fachinformation von Avastin® geändert (siehe Kasten).¹

Neuer Text im Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der Fachinformation von Avastin® (Stand Oktober 2012)

(Anmerkung: Die aktuellen Ergänzungen sind in **Fettschrift** hervorgehoben)

Intravitreale Anwendung

Die Formulierung von Avastin wurde nicht für die intravitreale Anwendung entwickelt.

Augenerkrankungen

Nach nicht zugelassener intravitrealer Anwendung von Avastin, **hergestellt aus Durchstechflaschen für die intravenöse Anwendung bei Krebspatienten**, wurden **Einzelfälle und Cluster schwerwiegender unerwünschter Ereignisse am Auge** berichtet. Diese umfassten infektiöse Endophthalmitis, intraokuläre Entzündung wie sterile Endophthalmitis, Uveitis und Vitritis, Retinaablösung, Riss des retinalen Pigmentepithels, erhöhten intraokulären Druck, intraokuläre Hämorrhagie wie Glaskörper- oder Retinablutung sowie Bindehautblutung. **Einige dieser unerwünschten Ereignisse führten zu unterschiedlich starken Sehbeeinträchtigungen, einschließlich dauerhafter Erblindung.**

Systemische Wirkungen nach intravitrealer Anwendung

Es wurde gezeigt, dass nach einer intravitrealen Anti-VEGF-Behandlung die Konzentration des zirkulierenden VEGF abnimmt. Nach intravitrealer Injektion von VEGF-Inhibitoren wurden systemische unerwünschte Ereignisse einschließlich nicht okularer Hämorrhagien und arterieller thromboembolischer Ereignisse berichtet. Es besteht das theoretische Risiko eines Zusammenhangs dieser Ereignisse mit der VEGF-Inhibition.

HINTERGRUND

Bevacizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF). Avastin® (INN: Bevacizumab) ist seit 2005 in der EU für die intravenöse Behandlung verschiedener fortgeschrittener und/oder metastasierter Karzinome zugelassen. VEGF spielt nicht nur bei der tumoreigenen Gefäßneubildung eine wichtige pathophysiologische Rolle (Tumor-Angiogenese), sondern auch bei der krankhaften Neovaskularisation der Makula. Diese Überlegungen führten zum Off-Label-Use in der Ophthalmologie, also der Anwendung außerhalb der zugelassenen onkologischen Indikation. Die Wirksamkeit von Bevacizumab bei der (feuchten) altersbedingten Makuladegeneration (AMD) konnte in Studien mehrfach gezeigt werden. Seit 2007 ist Lucentis® (INN: Ranibizumab), das als monoklonales Antikörperfragment ebenfalls VEGF blockiert, für die intraokulare (intravitreale) Anwendung zur Behandlung der AMD und der Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems durch Diabetes oder des retinalen Venenverschlusses innerhalb der Europäischen Union zugelassen. Als sogenanntes Fab-Fragment besteht es nur aus den antigenbindenden Domänen des Antikörpers, die sogenannte Fc-Region („Fuß“) des Antikörpers fehlt. Das Molekül besitzt dadurch ein deutlich geringeres Molekulargewicht als Bevacizumab (49 kDa versus 149 kDa) und aufgrund der fehlenden Bindung an den FcRn-Rezeptor eine deutlich geringere Plasmahalbwertszeit (zwei Stunden) als Bevacizumab (14 bis 20 Tage). Ein weiterer VEGF-Hemmstoff ist Macugen® (INN: Pegaptanib), ein pegyliertes modifiziertes Oligonukleotid, das im Januar 2006 in Deutschland für die AMD zugelassen wurde. Dieser Wirkstoff war nicht Gegenstand der im Folgenden diskutierten Vergleichsstudien.

Aufgrund der Kostenunterschiede und der guten Erfahrung wurde der Einsatz von Bevacizumab bei AMD vielerorts offenbar bevorzugt und sorgt so seit Jahren für anhaltende Diskussionen bezüglich Wirtschaftlichkeit und Sicherheit.

Die Formulierung von Avastin® ist ein Konzentrat (25 mg/ml) zur Herstellung einer Infusionslösung. In Deutschland stehen zwei Volumina des Konzentrats – Durchstechflaschen mit 4 ml und 16 ml – zur Verfügung. Die Zubereitung muss durch entsprechend ausgebildetes Personal unter aseptischen Bedingungen erfolgen, sie ist zur einmaligen Anwendung bestimmt.¹ Das Konzentrat beziehungsweise die zubereitete Lösung sind für die systemische Anwendung bei Tumorpatienten konzipiert. Weder die Menge der Zubereitung noch die Konzentration sind für die intravitreale Anwendung vorgesehen. Dafür sind weitere Verdünnungs- und Vereinzelschritte notwendig, bei denen grundsätzlich ein Kontaminationsrisiko zu berücksichtigen ist. Für diese Praxis der „Neuformulierung“ und ggfs. Lagerung gibt es keine Stabilitätsdaten.

KLINISCHE DATEN ZUR WIRKSAMKEIT UND SICHERHEIT DER INTRAVITREALEN ANWENDUNG

Zur Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Bevacizumab bei intravitrealer Anwendung liegen inzwischen einige neue Ergebnisse vor, die im Folgenden dargestellt werden.

Die intravenöse Anwendung von VEGF-Inhibitoren in der Onkologie ist mit verschiedenen Risiken assoziiert, die in der Fachinformation beschrieben sind, dazu gehören auch kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse, die im weitesten Sinn mit einer systemischen VEGF-Wirkung in Zusammenhang gebracht werden könnten. Daher liegt es nahe, auch unerwünschte Ereignisse an Organen oder Systemen zu bewerten, die nicht das behandelte Auge betreffen, um das systemische Risiko nach intraokulärer Gabe einschätzen zu können.

HEAD-TO-HEAD-STUDIEN

In drei großen, kürzlich publizierten Studien wurde die Sicherheit von Bevacizumab und Ranibizumab im unmittelbaren Vergleich an Patienten mit AMD über einen längeren Zeitraum getestet, darunter zwei umfangreiche randomisierte kontrollierte klinische Studien:

- Die CATT-Studie (n= 1.107 mit Zweijahres-Follow-up, Ranibizumab n= 599, Bevacizumab n= 586) zeigte keine Unterschiede zwischen beiden Substanzen hinsichtlich Wirksamkeit und in Bezug auf die Häufigkeit von Todesfällen oder arteriothrombotischen Ereignissen. Die Interpretation des höheren Anteils schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter Bevacizumab im Vergleich zu Ranibizumab insbesondere bei den unerwünschten Ereignissen, die nicht mit einer VEGF-Inhibition in Verbindung gebracht wurden, bleibt unklar.²
- Die Einjahres-Ergebnisse der IVAN-Studie (n=610, Ranibizumab n=314, Bevacizumab n=296) ließen eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit der monoklonalen Antikörper bei AMD erkennen.³
- Eine große kanadische retrospektive Beobachtungsstudie, die auf einer Datenbasis von 91.378 Patienten mit Netzhauterkrankungen durchgeführt wurde, zeigte keine signifikante Risikoerhöhung für ischämischen Schlaganfall, akuten Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz oder venöse Thromboembolie durch eine der beiden Substanzen (Becavizumab oder Ranibizumab) im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollgruppen mit ähnlicher medizinischer Vorgeschichte (sog. matched controls).⁴

CATT (Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trial)

In der 2012 beendeten multizentrischen randomisierten klinischen Studie „Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trial“ (CATT) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Avastin® und Lucentis® nach intravitrealer Anwendung an 1.107 Patienten über zwei Jahre verglichen.² Die Arzneimittel wurden allen Studienteilnehmern gestellt, um bekannte sozioökonomische Confounder zu reduzieren. Im Gegensatz zu den Augenärzten konnten die Patienten jedoch bedingt durch die Abgabemodalitäten Rückschlüsse auf die Prüfsubstanz ziehen.

Wie auch schon die Daten der Zwischenanalyse nach einem Jahr⁵ bestätigten die Ergebnisse nach zwei Jahren die gleich gute Wirksamkeit von Bevacizumab und Ranibizumab hinsichtlich der mittleren Visusverbesserung (mean change of visual acuity), gemessen als Buchstabendifferenz von Bevacizumab zu Ranibizumab von -1,4 (95 %-Konfidenzintervall [KI]: -3,7–0,8, p=0,21). Neben dem unmittelbaren Substanzvergleich (sog. Head-to-Head Study) waren zwei verschiedene Behandlungskonzepte Grundlage des Studiendesigns: die monatliche und die Behandlung nach Bedarf (as needed). Die Behandlung nach Bedarf war in der Wirksamkeit der monatlichen Behandlung geringfügig, aber statistisch signifikant unterlegen (Unterschied -2,4 Buchstaben; 95 %-KI: -4,8 bis -0,1, p=0,046).

Bezüglich der wichtigsten kardiovaskulären Ereignisse zeigte sich über alle Behandlungsarme kein Unterschied in der Sicherheit zwischen Bevacizumab und Ranibizumab (p>0,60). Nach zwei Jahren unterschied sich die Rate an Todesfällen, arteriothrombotischen Ereignissen, einschließlich Myokardinfarkten und Schlaganfällen, nicht zwischen den Prüfsubstanzen.

Im Einklang mit den Zwischenergebnissen nach einem Jahr hatten insgesamt mehr Patienten unter Bevacizumab eine schwerwiegende systemische Nebenwirkung als unter Ranibizumab (40 % versus 32 %, p=0,004), das kumulierte Risikoverhältnis (Risk Ratio) betrug 1,30. Schwere gastrointestinale Störungen waren nach Bevacizumab signifikant häufiger (28 versus 11 Ereignisse, p=0,005), dabei führten u. a. Blutungen, Hernien, Schwindel und Erbrechen zu diesem Ungleichgewicht.

Die Unterschiede beruhen nach Ansicht der Autoren nicht auf dem bekannten Wirkmechanismus der VEGF-Blockade und sind somit pathophysiologisch derzeit nicht zu erklären. Es bleibt daher offen, ob die Unterschiede ein zufälliges Ereignis darstellen, auf unbekanntem Confoundern beruhen oder tatsächlich ein höheres Risiko für verschiedene schwerwiegende systemische Ereignisse unter Bevacizumab im Vergleich zu Ranibizumab besteht. Unerklärlich ist auch der Befund, dass die Behandlung nach Bedarf mit mehr unerwünschten Reaktionen assoziiert war als die kontinuierliche Gabe, die insgesamt mit einer höheren Exposition verbunden war.

IVAN (Inhibition of VEGF in Age-related Choroidal Neovascularisation)

Eine multizentrische Studie mit einer Dauer von zwei Jahren wird zurzeit in Irland durchgeführt. Die Zwischenanalyse von 610 Patienten nach einem Jahr wurde kürzlich veröffentlicht.³ Die Einjahres-Ergebnisse zeigen keine signifikanten Unterschiede in Wirksamkeit und Sicherheit zwischen Ranibizumab und Bevacizumab.

Die primären Messgrößen für Wirksamkeit und Sicherheit waren Fernvisus sowie die Anzahl von arteriothrombotischen Ereignissen und Herzinsuffizienz. Als sekundäre Parameter wurden Lebensqualität, Kontrastempfindlichkeit, Nahsehschärfe, Leseindex, Morphologie der Läsion, VEGF-Serumspiegel sowie die Kosten bestimmt.

Im monatlichen Abstand wurde die Sehschärfe bei allen Teilnehmern mittels eines standardisierten Buchstabenlesetests, dem Sehschärfentest der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), bestimmt. Als Kriterium für Über- oder Unterlegenheit wurde der klinisch relevante Unterschied vorab auf $\pm 3,5$ Buchstaben festgelegt. Im direkten Vergleich unterschieden sich die Gruppen im Mittel nur um 1,99 Buchstaben zugunsten von Ranibizumab. Das Ergebnis war somit klinisch ohne Aussagekraft. Allerdings bleibt die Auswertung der Zweijahresdaten abzuwarten.

Die diskontinuierlich behandelte Gruppe hatte geringfügig bessere Ausgangswerte in der Sehschärfenbestimmung. Etwa ab dem vierten Studienmonat näherten sich die Gruppen an und die Verlaufslinien wurden praktisch über die Beobachtungszeit deckungsgleich. Der Zugewinn an Sehschärfe war bis zum Ende des ersten Studienjahres für das kontinuierliche und das diskontinuierliche Behandlungskonzept identisch.

Arteriothrombotische Ereignisse oder Herzinsuffizienz traten insgesamt bei weniger als zwei Prozent der Studienteilnehmer auf. Diese Ereignisse waren unter Bevacizumab seltener als unter Ranibizumab (0,7 % versus 2,9 %; Odds Ratio [OR] 0,23; 95 %-KI: 0,05–1,07, $p=0,03$). Etwas häufiger wurden schwere systemische unerwünschte Ereignisse unter Bevacizumab als unter Ranibizumab beobachtet (9,6 % versus 12,5 %; OR 1,35; 95 %-KI: 0,80–2,27, $p=0,25$). Die Zahl der gastrointestinalen Ereignisse war numerisch deutlich höher unter Bevacizumab (2,0 % versus 0,3 %), was mit der Beobachtung in der CATT-Studie² übereinstimmt. Nach beiden Behandlungen wurden auch vereinzelt schwerwiegende okuläre Nebenwirkungen beobachtet (z. B. Uveitis nach Bevacizumab sowie Riss des retinalen Pigmentepithels und retinaler Venenverschluss nach Ranibizumab).

Berücksichtigt man die Hintergrundmorbidity der behandelten Patientengruppe, so war der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in beiden Gruppen niedrig, sodass das Sicherheitsprofil beider Substanzen insgesamt als positiv zu bewerten ist.

Die Autoren haben eine umfassende Kalkulation auf Basis der jährlichen Patientenkosten im Vereinigten Königreich (UK) durchgeführt. Diese schloss neben den Substanzkosten auch den Aufwand für die Behandlung, Überwachung und Versorgung der unerwünschten Ereignisse mit ein. Pro Patient/jahr

betragen die Mehrkosten für die kontinuierliche (versus diskontinuierliche) Therapie zehn Prozent (für Bevacizumab) und 51 Prozent (für Ranibizumab). Die Behandlungskosten waren für die Patienten der Ranibizumab-Gruppe bei diskontinuierlicher Anwendung um den Faktor 4,2 beziehungsweise bei kontinuierlicher Anwendung um den Faktor 5,8 höher als für die Bevacizumab-Gruppe.

Metaanalyse innerhalb der IVAN-Studie

Die Autoren der IVAN-Studie haben auch eine Metaanalyse der Einjahres-Ergebnisse von IVAN, CATT und einer kleineren Studie von Subramanian et al. mit weiteren 22 Patienten⁶ durchgeführt. In einer gepoolten Analyse der Sicherheitsdaten zeigt sich, dass nach der intravitrealen Behandlung mit Bevacizumab signifikant mehr schwerwiegende Nebenwirkungen auftraten, jedoch kein Unterschied bezüglich Mortalität und arteriothrombotischer Ereignisse besteht. Das wird auch durch das CATT-Zweijahres-Ergebnis bestätigt.

Die mit Ranibizumab behandelten Patienten (n=845) hatten im Vergleich zur Bevacizumab-Gruppe (n=802) einen minimal höheren Zugewinn an Sehschärfe (best-corrected visual activity), dieser Unterschied wurde klinisch als nicht relevant und statistisch bei breiten Konfidenzintervallen als nicht signifikant bewertet (Weighted Mean Difference: -1,06; 95 %-KI: -2,41–0,29).

In der Metaanalyse der einjährigen Interimsanalysen wurde das Risiko bezüglich Tod oder arteriothrombotischem Ereignis als Odds Ratio (OR) ausgedrückt. Das OR für Tod war insgesamt 0,72 (95 %-KI: 0,37–1,42), dabei begünstigten ohne statistische Signifikanz die CATT-Ergebnisse Ranibizumab (CATT: OR 0,58; 95 %-KI: 0,25–1,34. IVAN: OR 1,13; 95 %-KI: 0,34–3,76). Für das arteriothrombotische Ereignis war es umgekehrt, hier fielen die Ergebnisse für Bevacizumab deutlich günstiger aus. (Overall OR 1,24; 95 %-KI: 0,62–2,45. CATT: OR 0,91; 95 %-KI: 0,42–1,95. IVAN: OR 5,75; 95 %-KI: 0,69–48,0). In der IVAN-Studie wurden bei sechs von 314 Ranibizumab-, aber nur bei einem von 296 Bevacizumab-Patienten arteriothrombotische Ereignisse registriert.

Für die schweren systemischen Nebenwirkungen zeigte sich insgesamt für Ranibizumab ein minimal günstigeres Ergebnis (Overall OR 0,74; 95 %-KI: 0,58–0,95. CATT: OR 0,74; 95 %-KI: 0,56–0,98. IVAN: OR 0,74; 95 %-KI: 0,44–1,23). Für Bevacizumab wurden mehr Fälle mit mindestens einem oder mehreren systemischen unerwünschten Ereignissen beobachtet. Dieser Trend blieb auch nach dem zweiten Studienjahr bestehen und wurde nach Bewertung der CATT-Autoren durch Ereignisse bestimmt, die eher nicht mit der systemischen Blockade von VEGF in Zusammenhang gebracht werden können, wie z. B. gastrointestinale Störungen.

Beobachtungsstudie auf der Basis von Sekundärdaten

Erst kürzlich wurde eine epidemiologische Studie publiziert (Population based nested case-control study), die das Risiko von systemischen Nebenwirkungen nach intravitrealer Anwendung von VEGF-Inhibitoren in Kanada untersuchte.⁴ Dabei wurden aus einem Kollektiv von 91.378 kanadischen Patienten mit Netzhauterkrankungen 7.388 Fälle mit Krankenhauseinweisungen aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse (darunter 1.477 ischämische Schlaganfälle, 2.229 Herzinfarkte, 1.059 venöse thromboembolische Ereignisse, 2.623 Herzinsuffizienzen) mit der fünffachen Zahl von ereignisfreien Kontrollpatienten verglichen. In der Studie wurde kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse bei Patienten, die Ranibizumab oder Bevacizumab erhalten hatten, in Relation zu nicht exponierten Personen (matched controls) mit vergleichbaren Risikofaktoren (wie z. B. Alter, Geschlecht, medizinischer Vorgeschichte) gefunden.

Tabelle 1:
Endpunkte und Exposition in der kanadischen Beobachtungsstudie⁴

Endpunkte	ischämischer Schlaganfall	akuter Myokardinfarkt	venöse Thromboembolie	Herzinsuffizienz
Anzahl der Fälle (n)	1.477	2.229	1.059	2.623
Exposition	Ranibizumab			
Anzahl der Fälle mit Exposition (n)	94	141	74	166
Anteil der Fälle mit Exposition (%)	6,4	6,3	7,0	6,3
Anteil der Kontrollen mit Exposition (%)	7,6	7,2	8,1	7,6
Odds Ratio, adjustiert (95 %-Konfidenzintervall)	0,87 (0,68–1,10)	0,90 (0,72–1,11)	0,88 (0,67–1,16)	0,87 (0,70–1,07)
Exposition	Bevacizumab			
Anzahl der Fälle mit Exposition (N)	44	73	21	94
Anteil der Fälle mit Exposition (%)	3,0	3,3	2,0	3,6
Anteil der Kontrollen mit Exposition (%)	3,2	3,3	2,6	3,1
Odds Ratio, adjustiert (95 %-Konfidenzintervall)	0,95 (0,68–1,34)	1,04 (0,77–1,39)	0,81 (0,49–1,34)	1,21 (0,91–1,62)

So hatten 1.477 Personen einen ischämischen Schlaganfall erlitten, davon 94 mit Ranibizumab-Therapie. Der Anteil ist mit 6,4 Prozent geringer als in der Ranibizumab-Kontrollgruppe mit 7,6 Prozent. Die entsprechenden Werte für Bevacizumab waren 3,0 Prozent (n=44) versus 3,2 Prozent bei den Kontrollen. Auch für die übrigen untersuchten Ereignisse ergaben sich zumeist niedrigere oder vergleichbare Häufigkeiten für die mit einem der beiden VEGF-Antikörper exponierten Patienten im Vergleich zu den Kontrollen (siehe Tabelle 1).

DATEN ZUR SYSTEMISCHEN BIOVERFÜGBARKEIT NACH INTRAVITREALER ANWENDUNG

Bei der intravitrealen Off-Label-Anwendung von Avastin[®] wird etwa die dreifache Substanzmenge im Vergleich zur Dosis von Lucentis[®] (0,5 mg) verabreicht, was dem Verhältnis der molaren Massen entspricht. Eine Einzeldosis von Bevacizumab von 1,25 mg entspricht bei einem 70 kg schweren Erwachsenen 1/280 der intravenösen Einzeldosis von Avastin[®] zur Behandlung des Colonkarzinoms (5 mg/kg). Nach intravenöser Applikation von 5 (10) mg/kg Avastin[®] werden maximale Serumspiegel von etwa 100 (200) µg/ml erreicht. Ab einer Dosis von >0,3 mg/kg ist im Serum kein freies VEGF mehr messbar, d. h., Serum-VEGF ist über das ganze Dosierungsintervall durch Bevacizumab vollständig neutralisiert.

Für die Frage möglicher systemischer Nebenwirkungen nach intravitrealer Anwendung ist entscheidend, ob, wie viel und wie schnell Wirkstoff in den Blutkreislauf gelangt, d. h., wie groß die systemische Bioverfügbarkeit ist. Dazu sind Daten zur Pharmakokinetik von Bevacizumab nach intravitrealer Anwendung am Menschen essenziell.

Aus intraokularen pharmakokinetischen Untersuchungen wird übereinstimmend eine Halbwertszeit von Bevacizumab aus dem Glaskörper von etwa zehn Tagen berechnet.^{9,10} Für Ranibizumab wird mit neun Tagen ein ähnlicher Wert angegeben.¹⁷ Die Diffusion in die Retina scheint für intakte Antikörper und Antikörperfragmente gleichermaßen unbehindert möglich. Bei dem Übertritt aus der Retina ins Blut scheint der FcRn-Rezeptor eine Rolle zu spielen, der auch in der Blut-Retina-Schranke vorkommt.¹¹ An diesen können nur komplette IgG-Moleküle mit intakter Fc-Region binden. Da die Evasion aus dem Glaskörper geschwindigkeitsbestimmend für den Übergang in die Zirkulation sein sollte, könnte die Invasions-Halbwertszeit in die Zirkulation ebenfalls bis zu zehn Tage betragen. Entscheidend für den Aufbau signifikanter Serumkonzentrationen ist schließlich die Plasmahalbwertszeit. Diese ist für den intakten Antikörper Bevacizumab mit 14 bis 20 Tagen deutlich höher als für das Antikörperfragment Ranibizumab (zwei Tage).

Tabelle 2:
Beobachtete Bevacizumab- und VEGF-Konzentrationen im Serum nach intravitrealer Anwendung von Avastin® in verschiedenen Untersuchungen

Autoren	Population (n)	Dosis Bevacizumab	Maximal gemessene Serumkonzentration von Bevacizumab	Zeitpunkt nach Injektion	Abnahme von freiem VEGF im Serum (% des Ausgangswertes)	Zeitpunkt nach Injektion
Ziemssen et al. 2009 ¹⁴	Erwachsene, CNV/CRVO* (n=2)	1,25 mg	87 ng/ml 60 ng/ml	5 Tage (120 h) 7 Tage (168 h)	78 % 68 %	3 Tage 3 Tage
Csaky et al. 2007 ⁹	Erwachsene, AMD + diab. Retinopathie (n= 18?)	1,25 mg	20–687 ng/ml	5 Tage		
Sato et al. 2012 ¹⁸	Kinder, ROP (n= 11)	0,5 mg (0,25 mg je Auge, bilateral)	1.214 (±351) ng/ml	14 Tage	85 %	7 Tage
IVAN 2012 ³	Erwachsene, AMD, mittl. Alter 78 Jahre (n= 274)	1,25 mg (monatl.)			43,6 %	am Ende des ersten Studienjahres
Carneiro et al. 2012 ¹¹	Erwachsene, AMD (n= 24)	3 x 1,25 mg (4-wöchentlich)			42 %	28 Tage (nach der 3. Inj.)
Matsuyama et al. 2010 ¹²	Erwachsene, diabet. Retinopathie (n= 11)	1,25 mg			91,5 %	1 Tag
Davidovic et al. 2012 ¹³	Erwachsene, diabet. Retinopathie (n= 10)	2,5 mg (1,25 mg je Auge, bilateral)			70 %	7 Tage

*CNV: choroidale Neovaskularisation; CRVO: zentraler Retinavenenverschluss; ROP: Frühgeborenen-Retinopathie

Inzwischen sind Untersuchungen mit wenigen Messungen von Serumkonzentrationen von Bevacizumab nach intravitrealer Anwendung publiziert worden. In einigen Untersuchungen wurde auch die Veränderung von freiem Serum-VEGF als pharmakodynamischer Marker untersucht. Sie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Ziemssen et al. haben den zirkadianen Blutdruck und die Herzfrequenz von 14 hypertensiven Patienten mit CNV oder CRVO nach intravitrealer Injektion von 1,25 mg Bevacizumab beobachtet.¹⁴ Bei zwei Patienten untersuchten sie auch den Konzentrationszeitverlauf von Bevacizumab und freiem VEGF im Serum über 14 Tage nach Injektion. Die beiden Patienten erreichten nach fünf bis sieben Tagen maximale Serumkonzentrationen (C_{max}) von 60 beziehungsweise 87 ng/ml. In beiden Fällen lagen die 14-Tage-Werte wieder deutlich darunter. Freies VEGF sank gleichzeitig auf 20 bis 30 Prozent des Ausgangswertes. Diese deutliche Hemmung war bereits nach drei Tagen erreicht. Signifikante hämodynamische Veränderungen wurden jedoch nicht beobachtet.

Berücksichtigt man die Wirkstärke von Bevacizumab für die funktionelle VEGF-Neutralisation *in vitro* (IC₅₀: 32–68 ng/ml¹⁵), wird deutlich, dass die gemessenen Konzentrationen in diesem Bereich liegen und daher mit der beobachteten VEGF-Abnahme im Einklang stehen.

Csaky et al. berichteten 2007 in einem Kongressbeitrag über deutlich höhere Maximalkonzentrationen von bis zu 687 ng/ml nach fünf Tagen (t_{max}) bei erwachsenen AMD-Patienten, was sogar etwa dem Zehnfachen der IC₅₀ entsprechen würde.⁹ Die Zahl der Patienten und die Anzahl der Messpunkte sind aus dem Abstract nicht exakt nachvollziehbar (vermutlich nicht mehr als n = 18 Patienten). Jedoch wurden nur bei 15 Prozent der Patienten durchgehend messbare Spiegel beobachtet und 45 Tage nach Injektion lagen alle unter der Nachweisgrenze von 15 ng/ml. Bislang ist die Untersuchung nicht ausführlicher publiziert worden, sodass eine detaillierte Beurteilung der Daten nicht möglich ist.

Im Vergleich dazu liegen die gemessenen maximalen Serumkonzentrationen von Ranibizumab nach monatlicher intravitrealer Gabe von Lucentis® (0,5 mg/Auge) etwa einen Tag nach der Verabreichung im Allgemeinen zwischen 0,8 und 2,9 ng/ml. Damit liegen sie unterhalb der Ranibizumab-Konzentration, die notwendig ist, um die biologische Aktivität von VEGF *in vitro* um 50 Prozent zu hemmen (IC₅₀: 11–27 ng/ml).¹⁶ Die Maximalwerte im Serum werden hier schon eine halbe Stunde nach intravitrealer Injektion erreicht. Bei der kurzen systemischen Halbwertszeit von zwei Stunden und einer langsamen Evasion aus dem Glaskörper (Halbwertszeit neun Tage) sind keine hohen Plasmaspiegel zu erwarten.¹⁷

Dass freies VEGF im Serum nach intravitrealer Anwendung von Bevacizumab tatsächlich absinkt, wurde inzwischen in mehreren Untersuchungen gezeigt. Matsuyama et al. haben 2010 bei elf diabetischen Patienten an Tag 1, 7 und 28 nach intravitrealer Injektion von 1,25 mg Bevacizumab deutlich reduzierte VEGF-Konzentrationen im Plasma gemessen, nach einem Tag waren nur noch 8,5 Prozent des Ausgangswertes messbar.¹² In einer neueren Untersuchung von Davidovic et al. wird ein ähnlicher Zeitverlauf von freiem VEGF im Plasma von elf Patienten mit diabetischer Retinopathie (hier bei bilateraler Applikation, also doppelter Dosis) beschrieben.¹³ Die Patienten wiesen einen deutlich höheren Ausgangswert auf, die maximale Hemmung von 70 Prozent wurde hier erst an Tag 7 gemessen, aufgrund fehlender Messpunkte ist aber nicht auszuschließen, dass zwischen Tag 1 und 7 eine noch größere Hemmung bestand. Die folgende Abbildung zeigt die mittleren Zeitverläufe aus den verschiedenen Untersuchungen im Vergleich.

Carneiro et al. haben freies VEGF im Plasma zu einem späteren Zeitpunkt (28 Tage nach dreimaliger intravitrealer Anwendung) von Bevacizumab und Ranibizumab gemessen.¹¹ Die mittleren Ausgangswerte waren in beiden Gruppen gleich hoch (189,7 und 191,4 pg/ml) und unterschieden sich von der Kontrollgruppe (181 pg/ml) nicht signifikant. 28 Tage nach der dritten Injektion waren die VEGF-Kon-

REFERENZEN

1. Fachinformation Avastin®, Stand Oktober 2012
2. CATT Research Group, Martin DF et al.: Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1388-1398
3. IVAN Study Investigators, Chakravarthy U et al.: Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1399-1411
4. Campbell RJ et al.: Adverse events with intravitreal injection of vascular endothelial growth factor inhibitors: nested case-control study. *BMJ*. 2012;345:e4203
5. CATT Research Group, Martin DF et al.: Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1897-1908
6. Subramanian ML et al.: Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: 1-year outcomes of a prospective, double-masked randomised clinical trial. *Eye (Lond)*. 2010;24(11):1708-1715
7. Gordon MS et al.: Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19(3):843-850
8. Krohne TU et al.: Intraocular Pharmacokinetics of Bevacizumab after a single intravitreal Injection in Humans. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(4):508-512
9. Csaky KG et al.: Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:E-Abstract 4936. Presented at ARVO 2007. May 10, 2007. Fort Lauderdale, Florida
10. Kim H et al.: FcRn receptor-mediated pharmacokinetics of therapeutic IgG in the eye. *Molecular Vision*. 2009;15:2803-2812
11. Carneiro AM et al.: Vascular endothelial growth factor plasma levels before and after treatment of neovascular age-related macular degeneration with bevacizumab or ranibizumab. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(1):e25-30

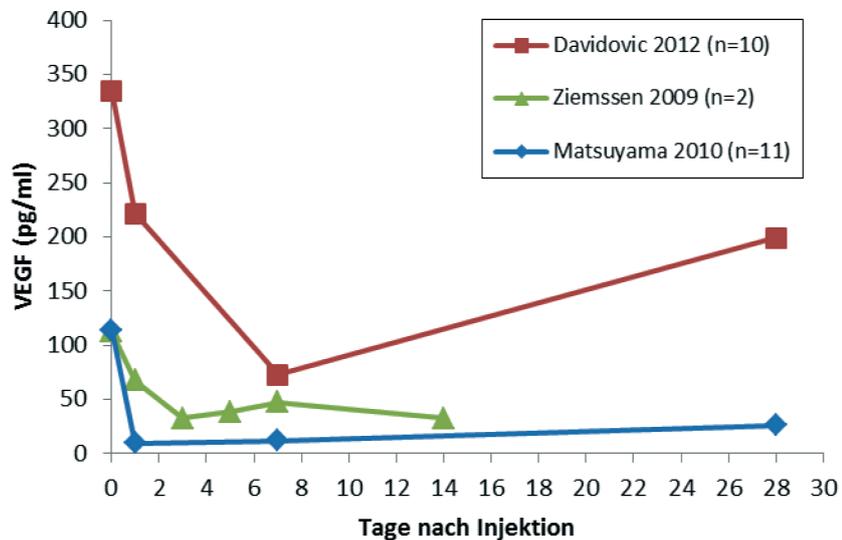


Abbildung:
Mittlerer Zeitverlauf von freiem VEGF im Serum von Patienten nach intravitrealer Injektion von Bevacizumab

(modifiziert nach^{13–15}; zu den verwendeten Dosierungen siehe Tabelle 2)

zentrationen nach Bevacizumab deutlich geringer als vor der ersten Injektion (110 pg/ml). Im Gegensatz dazu waren die freien VEGF-Spiegel zum gleichen Zeitpunkt nach Injektion von Ranibizumab nicht reduziert (190 pg/ml).

In der zurzeit laufenden IVAN-Studie (siehe oben³) werden auch die Serum-VEGF-Spiegel der Patienten vor und nach intravitrealer Behandlung gemessen. Nach einem Jahr war die mittlere Konzentration von VEGF im Serum unter Ranibizumab (151 pg/ml) höher als unter Bevacizumab (83 pg/ml). Im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert erscheinen die VEGF-Spiegel unter Bevacizumab im Mittel deutlich gesenkt (43,6%), im Gegensatz zu Ranibizumab (3,8%). Aufgrund der wenigen und weit auseinanderliegenden Messzeitpunkte sind grundsätzliche Rückschlüsse auf Unterschiede in der systemischen VEGF-Blockade nach intravitrealer Gabe der VEGF-Antikörper vorsichtig zu interpretieren. Dennoch unterstützen diese Werte erstmals an einem größeren Kollektiv die an wenigen Patienten beschriebenen Beobachtungen.

Sato et al. haben die Serumkonzentrationen von Bevacizumab und VEGF nach intravitrealer Anwendung bei Kindern mit Frühgeborenen-Retinopathie untersucht.¹⁸ Die gemessenen Bevacizumab-Konzentrationen im Serum nach einer Dosis von 0,5 mg steigen von einem über sieben bis 14 Tage nach Injektion kontinuierlich auf 1.214 ng/ml an. Dementsprechend wird auch eine ausgeprägte VEGF-Hemmung gemessen, die hohen Ausgangswerte von 1.628 pg/ml sinken bis auf 15 Prozent (246 pg/ml) an Tag 7 ab.

Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass die bisher publizierten Konzentrationen von Bevacizumab im Serum bei Erwachsenen nach intravitrealer Anwendung (20–680 ng/ml) um den Faktor 300 bis 5.000 unter der Serumkonzentration von Bevacizumab nach intravenöser Anwendung liegen. Im Verhältnis zur Wirkstärke in vitro ist es aber plausibel, dass diese geringen Konzentrationen ausreichen können, um zumindest einen Teil des VEGF im Serum zu hemmen. Dies wurde inzwischen in mehreren Untersuchungen durch Messungen von freiem VEGF belegt. Bisher unbekannt ist jedoch, welche klinische Bedeutung die Hemmung des VEGF im Serum durch Bevacizumab hat.

12. Matsuyama K et al.: Plasma levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(9):1215-1218

13. Davidovic SP et al.: Changes of serum VEGF concentration after intravitreal injection of Avastin in treatment of diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol.* 2012;22(5):792-798

14. Ziemssen F et al.: Intensified monitoring of circadian blood pressure and heart rate before and after intravitreal injection of bevacizumab: preliminary findings of a pilot study. *Int Ophthalmol.* 2009;29(4):213-224

15. European Medicines Agency (EMA): European public assessment report (EPAR) for Avastin®, summary for the public; last update on 06/09/2012; www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000582/WC500029260.pdf

16. Fachinformation Lucentis®, Stand Juli 2012

17. European Medicines Agency (EMA): European public assessment report (EPAR) for Lucentis®, summary for the public; last update on 23/08/2012; www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000715/WC500043548.pdf

18. Sato T et al.: Serum concentrations of bevacizumab (avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(2):327-333

19. Al-Qureshi S et al.: Intravitreal bevacizumab adult safety data: the evidence so far. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2012;40(1):3-5

DISKUSSION UND FAZIT

Die Ergebnisse von zwei großen randomisierten klinischen Vergleichsstudien haben die Wirksamkeit und Sicherheit von Bevacizumab und Ranibizumab über einen längeren Zeitraum verglichen. Auf der Grundlage dieser Daten ergibt sich kein klinisch bedeutsamer Unterschied zwischen beiden Substanzen.

Die Sicherheitsprofile der beiden Antikörper sind in den zwei klinischen Studien und einer retrospektiven epidemiologischen Studie insgesamt als positiv zu bewerten. Im direkten Vergleich zwischen Ranibizumab und Bevacizumab zeigte sich kein Unterschied bezüglich Mortalität und Auftreten von kardiovaskulären oder arteriothrombotischen Ereignissen (einschließlich Schlaganfall, Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz). Auch wurde in der kanadischen Studie insgesamt für keinen der beiden Antikörper ein erhöhtes Risiko für ischämischen Schlaganfall, akuten Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz oder venöse Thromboembolien im Vergleich zur jeweils unbehandelten Kontrollgruppe ermittelt.

Sowohl in der CATT- als auch in der IVAN-Studie wurden etwas mehr systemische Nebenwirkungen in der Bevacizumab-Gruppe berichtet. Fraglich bleibt jedoch, ob es sich um einen zufälligen Unterschied, einen unentdeckten Confounder oder ein tatsächlich erhöhtes Risiko handelt. Bei der Verallgemeinerung der Ergebnisse ist vor allem limitierend, dass beide Studien trotz eines beachtlichen Umfangs nicht ausreichend gepowert waren, um seltene Ereignisse zuverlässig zu erfassen und geringe Unterschiede sicher beurteilen zu können.¹⁹ Hier sind weitere Untersuchungen notwendig.

Um die Verblindung des Studiendesigns weitgehend umzusetzen und Störeinflüsse durch die üblicherweise praktizierte Vereinzelung auf die Vergleichbarkeit der Prüfsubstanzen im Hinblick auf die Studienziele zu minimieren, wurde sowohl in der CATT- als auch in der IVAN-Studie Bevacizumab in sterilen Einmalbehältnissen bereitgestellt. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die reale Praxis der Bevacizumab-Anwendung hinsichtlich des daraus folgenden Infektionsrisikos am Auge ist daher eingeschränkt.

Die in einigen Untersuchungen gemessenen systemischen Konzentrationen von Bevacizumab sowie Daten über ein entsprechendes Absinken von freiem Serum-VEGF weisen darauf hin, dass eine intravitreale Anwendung von Bevacizumab theoretisch systemische Effekte haben könnte. Insgesamt ist die klinische Relevanz der systemischen VEGF-Hemmung nach intravitrealer Applikation von Bevacizumab derzeit unklar.

// Fluorchinolone und das potenzielle Risiko einer Netzhautablösung //

V. STRASSMANN

T. GRÜGER

(BfArM)

Fluorchinolone werden insbesondere zur systemischen Behandlung verschiedener schwerwiegender und lebensbedrohlicher Infektionen angewendet. Aufgrund der für Fluorchinolone bekannten Schädigung von Bindegewebsstrukturen wird postuliert, dass Fluorchinolone auch entsprechende Strukturen im Auge schädigen könnten. Eine im April veröffentlichte Fall-Kontroll-Studie fand ein erhöhtes Risiko für Netzhautablösungen unter Einnahme von Fluorchinolonen. Dieses Signal wurde unter Federführung des BfArM auf europäischer Ebene durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) bewertet. Im Folgenden werden die wichtigsten Punkte dieser Diskussion kurz zusammengefasst.

FLUORCHINOLONE UND NEBENWIRKUNGEN AM AUGE

Fluorchinolone sind hochpotente Antibiotika, die insbesondere zur systemischen Behandlung verschiedener schwerwiegender und lebensbedrohlicher Infektionen angewendet werden. In Deutschland sind derzeit folgende Fluorchinolone zur systemischen Anwendung zugelassen: Ciprofloxacin, Enoxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin und Ofloxacin. Systemisch applizierte Fluorchinolone können neben schwerwiegenden neuropsychiatrischen und kardialen Nebenwirkungen auch unerwünschte Wirkungen auf das Muskel- und Skelettsystem haben. So können Fluorchinolone durch Schädigung von Tendinozyten sehr selten Sehnenentzündungen und Sehnenrupturen hervorrufen. Aufgrund der besonderen Empfindlichkeit dieser und anderer Bindegewebsstrukturen (Bänder, Knorpel, Kollagen) gegenüber Fluorchinolonen wird postuliert, dass sie zusätzlich zu der Schädigung von Hornhautkeratozyten¹ und von extraokulären Sehnen auch andere bindegewebsartige Strukturen im Auge schädigen und dadurch das Risiko für Netzhautablösungen erhöhen könnten. Eine im April veröffentlichte Fall-Kontroll-Studie aus Kanada untersuchte, ob bei Augenarztpatienten das Risiko für Netzhautablösungen nach Einnahme von systemischen Fluorchinolonen erhöht ist, und fand ein erhöhtes Risiko unter aktueller Einnahme von Fluorchinolonen.²

Unter Federführung des BfArM wurde daraufhin dieses Signal auf europäischer Ebene durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) bewertet. Neben einer kritischen Bewertung der kanadischen Studie wurden dabei Erkenntnisse aus Tierstudien berücksichtigt sowie alle auf europäischer Ebene verfügbaren Spontanberichte zu Netzhautablösungen unter Fluorchinolonen beurteilt.

EPIDEMIOLOGISCHE STUDIE ZUM RISIKO EINER NETZHAUTABLÖSUNG BEI FLUORCHINOLONEN

Studiendesign

Im April 2012 wurde eine epidemiologische Studie veröffentlicht, die das Risiko einer Netzhautablösung unter Fluorchinolonen untersuchte.² Die Autoren bildeten dazu über Abrechnungsdaten der allgemeinen Krankenversicherung in British Columbia eine Kohorte aus Patienten, die in der Zeit von 2000 bis 2007 mindestens einmal einen Augenarzt aufgesucht hatten. Die Patienten wurden am Tag des ersten Besuches beim Augenarzt in die Kohorte eingeschlossen und bis zu einer Diagnose von Netzhautablösung, einem Ende des Versicherungsschutzes oder dem Ende der Studienperiode nachverfolgt. Fälle

wurden über Abrechnungsdaten identifiziert, wobei sowohl der ICD-9-Code 361 für Netzhautablösung als auch spezifische Service-Codes für Prozeduren zur Behandlung einer Netzhautablösung (Skleraplastik, Vitrektomie, pneumatische Retinopexie) innerhalb von 14 Tagen nach einem ersten ärztlichen Service-Code für Netzhautablösung (dem Indexdatum) kodiert sein mussten. Patienten mit früherer Diagnose oder einer früheren kodierten Prozedur für Netzhautablösung nach Eintritt in die Kohorte wurden ausgeschlossen, ebenso Patienten mit Codes für Endophthalmitis einschließlich intravitrealen antibiotischen Injektionen oder mit Glaskörperpunktionen. Patienten, denen topische ophthalmische Fluorchinolone verordnet wurden, wurden ebenfalls ausgeschlossen, da diese im Zusammenhang mit Entzündungen des Auges gegeben werden können, die wiederum möglicherweise das Risiko für Netzhautablösungen erhöhen.

Es wurden nur Patienten eingeschlossen, für die Arzneimittelverordnungsdaten für einen Zeitraum von mindestens einem Jahr vorlagen. Die folgenden Kovariablen wurden zur Adjustierung verwendet: Geschlecht, Katarakt-OP in der Vorgeschichte, Myopie, Diabetes, Anzahl der Besuche beim Augenarzt im Jahr vor dem Indexdatum sowie Anzahl der verordneten Medikamente im Jahr vor dem Indexdatum. Die Exposition gegenüber Fluorchinolonen wurde über Daten zur Abgabe von Fluorchinolonen innerhalb des Jahres vor dem Ereignis erfasst. Die Exposition musste dabei nach dem Eintritt in die Kohorte erfolgen. Die Expositionszeit wurde berechnet, indem zum Abgabedatum die Anzahl der Tage addiert wurde, für die die abgegebene Packung reicht. Das Datum des Expositionsendes wurde dann mit dem Indexdatum des Ereignisses verglichen. Aktueller Gebrauch wurde als ein Überlappen der Exposition mit dem Indexdatum definiert. Kürzlich zurückliegender Gebrauch wurde als Exposition ein bis sieben Tage vor dem Indexdatum und vergangener Gebrauch als Exposition acht bis 365 Tage vor dem Indexdatum festgelegt. Fälle und Kontrollen wurden im Verhältnis 1:10 nach Alter und Monat und Jahr des Kohorteneintritts gematcht. Zur Sensitivitätsanalyse wurden neben Analysen zur Fluorchinolonexposition auch analoge Analysen zur Exposition gegenüber oralen Beta-Laktam-Antibiotika sowie kurzwirksamen Beta-Agonisten durchgeführt.

Ergebnisse

Die Autoren schlossen insgesamt 989.591 Patienten in die Kohorte ein. Innerhalb dieser Kohorte wurden 4.384 Fälle von Netzhautablösung identifiziert, denen 43.840 Kontrollen zugeordnet wurden. In Tabelle 1 sind die Charakteristika von Fällen und Kontrollen dargestellt.

Von den exponierten Fällen erhielt der größte Anteil Ciprofloxacin ($n=368$; 82,7%), gefolgt von Levofloxacin ($n=32$; 7,2%), Norfloxacin ($n=22$; 4,9%), Moxifloxacin ($n=18$; 4,0%) und Gatifloxacin ($n=5$; 1,1%). Dabei erhielt der größte Anteil der Fluorchinolonexponierten eine antibiotische Therapie wegen respiratorischer Erkrankungen sowie wegen Erkrankungen des Urogenital- und des Gastrointestinaltraktes.

Bei den Analysen zeigte sich, dass der aktuelle Gebrauch von Fluorchinolonen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Netzhautablösungen assoziiert war (3,3% der Fälle versus 0,6% der Kontrollen). Der Schätzer für das adjustierte Verhältnis der Ereignisraten (Adjusted Rate Ratio, ARR) lag bei 4,5 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 3,56–5,70). Für Patienten mit kürzlich erfolgtem oder vergangenem Gebrauch ergaben sich keine erhöhten Schätzwerte (kürzlicher Gebrauch: ARR 0,92; 95%-KI: 0,45–1,87; vergangener Gebrauch: ARR 1,03; 95%-KI: 0,89–1,19). In den Sensitivitätsanalysen für Patienten, die Beta-Laktam-Antibiotika oder kurzwirksame Beta-Agonisten erhielten, konnte kein erhöhtes Risiko für Netzhautablösungen bei aktuellem, kürzlich zurückliegendem oder vergangenem Gebrauch beobachtet werden (siehe auch Tabelle 2).

Tabelle 1 : Charakteristika von Fällen und Kontrollen

	Fälle (n=4.384)	Kontrollen (n=43.840)
Alter am Indexdatum in Jahren, Mittelwert (Standardabweichung)	61,6 (16,6)	61,6 (16,6)
Anzahl männlicher Patienten (%)	2.551 (58,2)	1.907 (43,5)
Dauer der Nachverfolgung in Jahren, Median (Interquartilsabstand, IQR)	1,7 (0,3–3,1)	1,7 (0,3–3,1)
Komorbiditäten, Anzahl (%)		
• Katarakt-OP	2.025 (46,2)	14.862 (33,9)
• Myopie ^a	162 (3,7)	1.359 (3,1)
• Diabetes ^b	675 (15,4)	5.743 (13,1)
Anzahl Verordnungen im Jahr vor dem Indexdatum	11,0 (3,4–15,2)	10,0 (2,3–13,1)
Anzahl Augenarztbesuche im Jahr vor dem Indexdatum	3,0 (1,4–4,4)	1,3 (0–11)

^a definiert als Arztbesuch wegen Myopie im Jahr vor dem Indexdatum

^b definiert als Gebrauch von wenigstens einem Diabetesmedikament im Jahr vor dem Indexdatum

Tabelle 2: Rohe und adjustierte Schätzer für das Verhältnis der Ereignisraten für das Risiko einer Netzhautablösung bei Einnahme von oralen Fluorchinolonen, Beta-Laktam-Antibiotika oder kurzwirksamen Beta-Agonisten

	Anzahl (%)		Rate Ratio (95 %-KI)	
	Fälle (n=43.840)	Kontrollen (n=43.840)	roh	adjustiert ^a
kein Fluorchinolongebrauch ^b	3.939 (89,8)	40.787 (93,0)	1 [Referenzwert]	1 [Referenzwert]
Fluorchinolongebrauch				
insgesamt	445 (10,2)	3.053 (7,0)	1,55 (1,39–1,72)	1,39 (1,23–1,57)
aktuell	145 (3,3)	275 (0,6)	5,55 (4,52–6,82)	4,50 (3,56–5,70)
kürzlich	12 (0,3)	93 (0,2)	1,35 (0,74–2,47)	0,92 (0,45–1,87)
vergangen	288 (6,6)	2.685 (6,1)	1,13 (0,99–1,28)	1,03 (0,89–1,19)
Beta-Laktam-Gebrauch				
insgesamt	65 (1,5)	618 (1,4)	1,11 (0,99–1,24)	1,05 (0,93–1,18)
aktuell	9 (0,2)	106 (0,2)	0,85 (0,43–1,68)	0,74 (0,35–1,57)
kürzlich	0	16 (<0,1)	0	0
vergangen	56 (1,3)	496 (1,1)	1,13 (0,86–1,50)	1,03 (0,75–1,40)
Gebrauch kurzwirksamer Beta-Agonisten				
insgesamt	160 (3,6)	1.668 (3,8)	0,96 (0,81–1,13)	0,97 (0,81–1,16)
aktuell	44 (1,0)	440 (1,0)	1,00 (0,73–1,36)	0,95 (0,68–1,33)
kürzlich	7 (0,1)	73 (0,2)	0,96 (0,44–2,08)	0,94 (0,41–2,15)
vergangen	109 (2,5)	1.155 (2,6)	0,94 (0,77–1,15)	0,98 (0,79–1,21)

^a adjustiert für Alter, Geschlecht, Katarakt, Myopie, Diabetes, Anzahl Arzneimittelverordnungen, Anzahl Augenarztuntersuchungen

^b im Jahr vor dem Indexdatum

KI: Konfidenzintervall, Rate Ratio: Verhältnis der Ereignisraten

DISKUSSION DER STUDIENERGEBNISSE

Die Autoren fanden in ihrer Studie eine Assoziation zwischen aktueller Einnahme von Fluorchinolonen und Netzhautablösungen. Der beobachtete Schätzwert (ARR) von 4,5 (95 %-KI: 3,56–5,70) für das Risiko war relativ hoch und die Autoren errechneten, dass in der Studie eventuell nicht berücksichtigte Confounder eine sehr starke Assoziation mit der Exposition und dem Ereignis haben müssten, um den beobachteten Zusammenhang zwischen Fluorchinolonen und Netzhautablösung aufzuheben.

Bei Netzhautablösungen handelt es sich um ein sehr seltenes Ereignis (die Autoren der Studie zitieren für die USA eine Inzidenz von zwölf Fällen rhegmatogener Netzhautablösung pro 100.000 Personen pro Jahr³), die grundsätzlich nur sehr schwer zu erfassen sind. Analysen von Krankenkassendaten bieten zwar die Möglichkeit, auch solche seltenen Ereignisse zu erfassen, jedoch werden die Daten primär nicht für die Studienzwecke erfasst und daher stehen bei der Auswertung nicht immer präzise Informationen zu Verfügung.

Einige Risikofaktoren für Netzhautablösungen, zum Beispiel okuläre Traumata, konnten von den Autoren nicht berücksichtigt werden. Ebenso konnten durch die in British Columbia üblichen Abrechnungs- und Diagnosepraktiken lediglich Analysen auf einer dreistelligen ICD-Ebene durchgeführt werden, wodurch keine Differenzierung zwischen verschiedenen Arten von Netzhautablösungen möglich war (z. B. zwischen rhegmatogenen und serösen Netzhautablösungen). Die Autoren haben daher nur solche Ereignisse betrachtet, die mit einem chirurgischen Eingriff einhergingen. Dadurch wird zwar eine hohe Spezifität erreicht, jedoch wurden zum Beispiel Netzhautablösungen, die keinen akuten Eingriff erforderlich machten, ausgeschlossen.

Für viele der nicht erfassten Risikofaktoren ist es unwahrscheinlich, dass diese mit einer Einnahme von Fluorchinolonen assoziiert sind. Es ist jedoch möglich, dass bei einigen dieser Faktoren Effektmodifikationen auftreten können und dass das Risiko von Patienten mit und ohne bestimmte Risikofaktoren bei Fluorchinoloneinnahme unterschiedlich sein kann.

Ein großer Teil der eingeschlossenen Fälle und Kontrollen waren Kataraktpatienten mit zurückliegender OP. Kataraktoperationen selbst stellen einen Risikofaktor für das Auftreten von Netzhautablösungen dar. In den Analysen wurden Katarakt-OPs als Variable berücksichtigt, jedoch wurden dabei weder Art der OP noch zeitliche Abstände zwischen OP und Netzhautablösungen berücksichtigt. Daneben wurden in der Studie eventuell im Zusammenhang mit einer Katarakt-OP intrakameral applizierte Antibiotika nicht berücksichtigt.

In der im Anschluss an einige Leserbriefe im JAMA publizierten Korrespondenz geben die Autoren auch die Effektschätzer für Patienten ohne Katarakt-OP an.⁴ Demnach war auch bei Patienten ohne zurückliegende Katarakt-OP ein höheres Risiko für Netzhautablösungen bei aktueller Einnahme von Fluorchinolonen beobachtbar (RR) 3,34; 95 %-KI: 2,06–5,40).

Die Autoren konnten für eine kürzlich zurückliegende Einnahme von Fluorchinolonen keine Assoziation beobachten (0,92; 95 %-KI: 0,45–1,87), obwohl der entsprechende Zeitraum mit bis zu sieben Tagen nach Einnahme recht kurz gewählt war. Allerdings beruhen die Daten nur auf einer im Vergleich zu den Gruppen mit aktuellem oder vergangenem Gebrauch kleinen Anzahl von Fällen und Kontrollen und sollten daher auch vorsichtiger interpretiert werden.

In epidemiologischen Untersuchungen zu Achillessehnenrupturen unter Fluorchinoloneinnahme^{5,6} fanden sich erhöhte Risiken für Sehnenrupturen bis zu 30 Tage nach Fluorchinoloneinnahme. Außerdem hatten Patienten mit gleichzeitiger Glukokortikoideinnahme und Patienten, die älter als 60 Jahre alt waren, ein höheres Risiko für Sehnenrupturen bei Fluorchinoloneinnahme.

Die Autoren der Studie zu Netzhautablösungen haben leider keine Analysen zu gleichzeitiger Glukokortikoideinnahme durchgeführt. Zu einem möglichen Einfluss des Alters auf das Risiko wurde von den Autoren keine Angaben gemacht, da ihnen zufolge die entsprechenden Subgruppenanalysen auf einer zu geringen Anzahl von Patienten beruht hätten, um adäquate Schlussfolgerungen zuzulassen. Leider führten die Autoren auch keine Analysen zum Einfluss der Dosis oder der kumulativen Einnahmedauer auf ein mögliches Risiko durch, da die Anzahl der exponierten Fälle nicht ausreichend für die entsprechenden Analysen war. Da jedoch von den exponierten Fällen besonders viele Fluorchinolone zur Behandlung von Atemwegsinfektionen erhalten hatten und dabei grundsätzlich höhere Dosierungen über eine längere Zeit als zum Beispiel bei Behandlung von Infektionen des Urogenitaltraktes gegeben werden, stellt dies einen sehr wichtigen Aspekt dar, der in eventuellen zukünftigen Studien weiter berücksichtigt werden müsste. Ebenso lässt sich derzeit keine Aussage zu substanzspezifischen Risiken treffen. Der Anteil an Fällen unter Ciprofloxacineinnahme spiegelt grundsätzlich den hohen Verordnungsanteil von Ciprofloxacin an Fluorchinolonverordnungen wieder. Aufgrund der geringen Fallzahlen bei den übrigen Fluorchinolonen lassen sich jedoch keine substanzspezifischen Risiken vergleichen. Letztlich bleibt anzumerken, dass die Studie innerhalb einer sehr speziellen Population von Augenarztpatienten durchgeführt wurde. Die Ergebnisse sind daher nur bedingt auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar und die Auswahl der Kontrollpatienten innerhalb dieser Population von Augenarztpatienten erschwert zusätzlich eine abschließende Interpretation der Ergebnisse. Die Beobachtungen der Studie bedürfen deshalb einer Bestätigung in einer weiteren, auf die allgemeine Bevölkerung bezogenen Studie.

SPONTANBERICHTE ZU NETZHAUTABLÖSUNGEN

Die Analyse der in den nationalen europäischen Datenbanken sowie in der gemeinsamen EudraVigilance-Datenbank⁷ vorhandenen Spontanberichte einschließlich publizierter Fälle⁸⁻¹⁰ unter Fluorchinolonen zu Netzhautablösungen sowie damit in engem Zusammenhang stehende Nebenwirkungen (Maculaloch, Macularuptur, Netzhautablösung, Einriss des retinalen Epithelpigmentes, Netzhauteinriss, anomale Gesichtsfeldtests, Vitrektomie, anomales vitreomakuläres Interface, Glaskörperadhäsionen, Glaskörperablösung, Gesichtsfelddefekt) lieferte die folgende Anzahl an Fällen:

Tabelle 3: Anzahl der Fälle zu den abgefragten Nebenwirkungen (MedDRA Preferred Terms) unter Fluorchinolonen einschließlich Anzahl der Fälle mit zumindest möglicher Kausalität in Klammern

Fluorchinolon	Anzahl der Fälle (mind. „mögliche“ Kausalität gemäß WHO-Kriterien)		
	PT ^a Netzhautablösung	PT Gesichtsfelddefekt	PT Glaskörperablösung
Moxifloxacin	2 (2)	1 (0)	1 (0)
Ciprofloxacin	1 (0)	4 (3)	1 (0)
Levofloxacin	1 (1)	2 (2)	–
Ofloxacin	1 (1)	8 (2)	1 (1)
Norfloxacin	2 (0)	1 (1)	–
Flumequin ^b	3 (3)	–	–
Trovafloxacin ^c	1 (0)	1 (1)	–
Grepafloxacin ^c	–	–	1 (0)
	11 (7)	17 (9)	4 (1)

^a MedDRA Preferred Term

^b in Deutschland nicht zugelassen

^c wegen schwerwiegender Risiken (Leberversagen bzw. Kardiotoxizität) kurz nach Markteinführung 1999 vom Markt genommen

REFERENZEN

1. Bezwada P et al.: Intrinsic cytotoxic effects of fluoroquinolones on human corneal keratocytes and endothelial cells. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(2):419-424
2. Etmann M et al.: Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment. *JAMA.* 2012;307(13):1414-1419
3. Sodhi A et al.: Recent trends in the management of rhegmatogenous retinal detachment. *Surv Ophthalmol.* 2008;53(1):50-67
4. Etmann M et al.: Retinal detachment and fluoroquinolones. Author reply. *JAMA.* 2012;18;308(3):235-236
5. van der Linden PD et al.: Fluoroquinolones and risk of Achilles tendon disorders: case-control study. *BMJ.* 2002;324(7349):1306-1367
6. van der Linden PD et al.: Increased risk of achilles tendon rupture with quinolone antibacterial use, especially in elderly patients taking oral corticosteroids. *Arch Intern Med.* 2003;163(15):1801-1807
7. Homepage der EudraVigilance Datenbank; <http://eudravigilance.ema.europa.eu/lowres.htm>
8. Hurault de Ligny B et al.: Ocular side effects of flumequine. 3 cases of macular involvement. *Therapie.* 1984;39(5):595-600
9. Sirbat D et al.: Serous macular detachment and treatment with flumequine (Aporone = urinary antibacterial). Apropos of 2 cases. *Bull Soc Ophtalmol Fr.* 1983;83(8-9):1019-1021
10. Sirbat D et al.: Serous macular detachment of the neuro-epithelium and flumequine. *J Fr Ophtalmol.* 1983;6(10):829-836
11. Gelatt KN et al.: Enrofloxacin-associated retinal degeneration in cats. *Vet Ophthalmol.* 2001;4(2):99-106
12. Wiebe V et al.: Fluoroquinolone-induced retinal degeneration in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 2002;221(11):1568-1571
13. Ford MM et al.: Ocular and systemic manifestations after oral administration of a high dose of enrofloxacin in cats. *Am J Vet Res.* 2007;68(2):190-202

Nach vertiefter Einzelfallprüfung der spontanen Verdachtsmeldungen ist bei sieben Patienten mit einer Netzhautablösung ein kausaler Zusammenhang mit der Einnahme von Fluorchinolonen als zumindest möglich anzunehmen. Von diesen sieben Patienten erhielten drei das jeweilige Fluorchinolon zur Behandlung einer Harnwegsinfektion, drei zur Behandlung einer Bronchitis beziehungsweise Sinusitis und ein Patient zur Behandlung einer Wundinfektion. Von den verbleibenden vier Fällen ohne möglichen Kausalzusammenhang erhielten drei Patienten ein Fluorchinolon zur Behandlung einer Harnwegsinfektion und ein Patient zur Behandlung einer Infektion der oberen Atemwege. In allen elf Fällen wurde das Fluorchinolon somit für eine nicht schwerwiegende Infektion angewendet.

Eine höhere als für die Indikation empfohlene Dosis beziehungsweise vermutete Überdosierung aufgrund vorliegender Niereninsuffizienz konnte in vier Fällen (Flumequin und Ciprofloxacin) als möglicher Risikofaktor identifiziert werden. In sechs Fällen waren keine Angaben zur Dosis enthalten und in einem Fall (Ofloxacin) entsprach die Dosis der Empfehlung der Fachinformation.

Von den untersuchten Spontanberichten handelt es sich in drei Fällen um in der französischen Literatur publizierte Berichte zu serösen Netzhautablösungen unter Flumequin, ein Antibiotikum, das in Deutschland nicht zugelassen ist.⁸⁻¹⁰ In den übrigen Fällen wurde die Art der Netzhautablösung nicht näher beschrieben.

Weiterhin wurden 17 Fälle von Gesichtsfelddefekt und vier Fälle von Glaskörperablösung, die potenziell auf ein Risiko für eine Netzhautablösung hinweisen, hinsichtlich möglicher Risikofaktoren und Kausalität analysiert.

Von den Fällen, bei denen die Patienten einen Gesichtsfelddefekt oder eine Glaskörperablösung erlitten, wurde in neun Fällen beziehungsweise in einem Fall ein zumindest möglicher Kausalzusammenhang festgestellt. In den meisten Fällen mit bekannter Indikation wurden die Fluorchinolone für nicht schwerwiegende Infektionen der Harnwege oder Atemwege (z. B. Sinusitis, Pharyngitis, Bronchitis) angewendet. Die verabreichten Dosen (soweit bekannt) lagen meistens im normalen oder niedrigen Dosisbereich. Es gab nur in einem Fall einen zusätzlichen Hinweis auf eine Einschränkung der Nierenfunktion und nur wenige Fälle mit einer Begleitmedikation wie Prednisolon, die als Risikofaktor bekannt ist. Insgesamt ist die Anzahl der gemeldeten Spontanfälle im Vergleich zu der breiten Anwendung von Fluorchinolonen in Europa sehr gering. Jedoch kann ein Reporting Bias nicht ausgeschlossen werden, da bisher im Falle von Netzhautablösungen wahrscheinlich selten ein möglicher Zusammenhang mit der Gabe von Fluorchinolonen untersucht wurde.

TIEREXPERIMENTELLE BEFUNDE ZUR RETINALEN TOXIZITÄT VON FLUORCHINOLONEN

Verschiedene Tierstudien haben eine durch Fluorchinolone verursachte Retinadegeneration mit Erblindung gezeigt. Von dieser dosisabhängigen Retinotoxizität sind insbesondere Katzen betroffen.¹¹⁻¹³ Eine neuere Untersuchung deutet auf eine genetische Prädisposition für diese Retinadegeneration bei Katzen aufgrund eines veränderten ABCG2-Transporters hin, der zur Anreicherung photoreaktiver Fluorchinolone in der Retina führt.¹⁴ Vergleichbare Retinaschäden wurden allerdings auch nach Fluorchinolongabe bei anderen Tierarten wie dem zur Gattung der Lamas gehörenden Guanako¹⁵ und dosisabhängig bei Kaninchen^{16,17} festgestellt. Hunde scheinen weniger empfindlich zu sein. Zumindest fehlen bislang entsprechende Publikationen und die für Enrofloxacin vorgenommene Dosisreduktion in Verbindung mit Warnhinweisen in der Produktinformation bezieht sich nur auf Katzen. Die nunmehr empfohlene Dosis für Katzen beträgt ein Viertel der Dosis, die in Tierstudien eine Retinadegeneration verursachte. Obgleich die Ciprofloxacin-Plasmaspiegel bei Katzen nach Gabe der empfohlenen Dosis bei 1,5 µg/l liegen und damit ähnlich hoch sind wie die beim Menschen beobachteten Werte von 1,2 µg/l nach Gabe einer 250-mg-Dosis, bleibt aufgrund der offensichtlich unterschiedlichen Empfindlichkeit verschiedener Tierspezies die Übertragbarkeit der Befunde auf den Menschen fraglich.

14. Ramirez CJ et al.: Molecular genetic basis for fluoroquinolone-induced retinal degeneration in cats. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(2):66-75
15. Harrison TM et al.: Enrofloxacin-induced retinopathy in a guanaco (*Lama guanicoe*). *J Zoo Wildl Med*. 2006;37(4):545-548
16. Kazi AA et al.: Intravitreal toxicity of levofloxacin and gatifloxacin. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2006;37(3):224-229
17. Rampal S et al.: Ofloxacin-associated retinopathy in rabbits: role of oxidative stress. *Hum Exp Toxicol*.
18. Khaliq Y et al.: Fluoroquinolone-associated tendinopathy: a critical review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2003;36(11):1404-1410
19. Tanaka M et al.: Comparative assessment of ocular tissue distribution of drug-related radioactivity after chronic oral administration of ¹⁴C-levofloxacin and ¹⁴C-chloroquine in pigmented rats. *J Pharm Pharmacol*. 2004;56(8):977-983

MÖGLICHE MECHANISMEN DER NETZHAUTABLÖSUNG DURCH FLUORCHINOLONE

In Analogie zur bekannten Zytotoxizität auf Tendinozyten könnten Fluorchinolone eine direkte Zytotoxizität auf Retinazellen ausüben, die zu Rissen in der Retina und damit zu einer rhegmatogenen Netzhautablösung führen kann.

Ein weiterer von den kanadischen Studienautoren postulierter Mechanismus könnte in der Schädigung von Bindegewebsstrukturen und Kollagen durch Fluorchinolone¹⁸ begründet sein. Eine Schädigung des Kollagens im Glaskörper könnte zu einer hinteren Glaskörperablösung und damit zu einem erhöhten Risiko für eine Netzhautablösung führen.

Eine mögliche Erklärung für ein Risiko von serösen Netzhautablösungen könnte in der nachgewiesenen starken Bindung von Levofloxacin an das melaninhaltige retinale Pigmentepithel (RPE)¹⁹ begründet sein, sofern hierdurch die Funktionsfähigkeit dieses Epithels und der auswärts gerichtete Flüssigkeitstransport beeinträchtigt wird. Als Konsequenz würde sich eine seröse Netzhautablösung ausbilden, wie sie für Flumequin beobachtet wurde, bis die Absorption von Flüssigkeit über das RPE den Einstrom von seröser Flüssigkeit in den subretinalen Raum ausgleicht. Sofern die RPE-Zellen sich regenerieren, könnte es zu einer spontanen Resorption der serösen Netzhautablösung kommen.

Die vorhandenen Spontanfälle umfassen drei seröse Netzhautablösungen (Literaturfälle) zu Flumequin⁸⁻¹⁰. In zwei der übrigen Spontanfälle ist ein operativer Eingriff beschrieben; ansonsten aber die Art der Netzhautablösung nicht oder nicht ausreichend dokumentiert. Hingegen wurden in der kanadischen epidemiologischen Studie solche Netzhautablösungen erfasst, die chirurgische Eingriffe erforderlich machten. Daher gehen die Autoren davon aus, dass im Rahmen ihrer Studie rhegmatogene Netzhautablösungen erfasst wurden. Die bisherige Datenlage lässt keinen Schluss auf einen bestimmten möglichen Schädigungsmechanismus der Fluorchinolone am Auge zu.

BEWERTUNG DES PRAC

Das Signal zu Netzhautablösungen unter Fluorchinolonen wurde vom PRAC in seiner November-Sitzung näher bewertet. Dabei wurden sowohl die Daten der epidemiologischen Studie, als auch die Daten aus Spontanmeldungen und tierexperimentellen Studien kritisch beurteilt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die vorhandenen Daten nicht ausreichend sind, um regulatorische Maßnahmen, wie zum Beispiel eine Aktualisierung der Fachinformationen einzuleiten. Stattdessen soll das Signal von Netzhautablösungen unter Fluorchinolonen weiter beobachtet werden. Zusätzlich soll die Möglichkeit von weiteren entsprechenden epidemiologischen Analysen der britischen Verordnungsdatenbank THIN überprüft werden.

Das BfArM bittet daher darum, bei Patienten mit Netzhautablösung oder Netzhautdegeneration auf eine mögliche gleichzeitige oder vorherige Einnahme von Fluorchinolonen zu achten und gegebenenfalls entsprechende Fälle dem BfArM oder der AkdÄ als Spontanberichte zu melden. Im Einklang mit den bereits für einige Fluorchinolone (z. B. Levofloxacin und Moxifloxacin) bestehenden Warnhinweisen zu Sehstörungen (z. B. Doppeltsehen und verschwommenes Sehen), sollten Patienten, die unter der Einnahme von Fluorchinolonen Sehstörungen erleiden, umgehend einen Augenarzt konsultieren.

Generell sollten Fluorchinolone nur entsprechend der Zulassungen und aktuellen Therapieleitlinien angewendet werden, d. h. nicht als Mittel der ersten Wahl für unkomplizierte Harnwegsinfektionen oder Atemwegsinfektionen wie ambulant erworbene Pneumonien.

// Duogynon: Angeborene Fehlbildungen nach Applikation der Östrogen-Progesteron-Kombination in der Schwangerschaft – Auswertung einer retrospektiven Fallserie //

G. TÜMMLER

C. SCHAEFER

Pharmakovigilanz-
und Beratungszentrum
für Embryonaltoxikologie
Charité – Universitäts-
medizin Berlin

VORWORT DES BfArM

Ab den 1950er Jahren wurde das Arzneimittel Duogynon als Dragee und als Spritze zum hormonellen Nachweis einer Schwangerschaft verwendet. Basierend auf Einzelfallberichten und Publikationen wurde in der Folge die Frage gestellt, ob seine Anwendung in der Frühschwangerschaft Fehlbildungen bei Neugeborenen hervorrufen könnte. Die Zulassungen für beide Arzneimittel sind nach schriftlichem Verzicht 1980 erloschen. Maßnahmen hinsichtlich der Zulassungen dieser Arzneimittel sind daher nicht mehr möglich. Das BfArM erfasst und prüft jedoch weiterhin Berichte über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der damaligen Anwendung von Duogynon.

In diesem Kontext hat das BfArM das von ihm finanziell geförderte Pharmakovigilanzzentrum für Embryonaltoxikologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin in die weiteren Untersuchungen einbezogen und mit der Durchführung einer Analyse und Bewertung der dem BfArM vorliegenden Verdachtsmeldungen beauftragt. Insbesondere sollte die Frage beantwortet werden, ob ein Zusammenhang zwischen dem Vorkommen angeborener Entwicklungsanomalien und der mütterlichen Duogynonexposition in der frühen Schwangerschaft plausibel erscheint. Die Autoren der Studie stellen die Ergebnisse der Analyse und ihre Bewertung im folgenden Artikel dar.

HINTERGRUND

Als hormoneller Schwangerschaftstest und zur Anwendung bei sekundärer Amenorrhö war Duogynon von 1950 bis 1981 in der Bundesrepublik Deutschland (BRD) zugelassen. Das Nutzen-Risiko-Profil des Arzneimittels war bereits damals hinsichtlich des Risikos für angeborene Fehlbildungen umstritten. Im Jahr 2011 veranlassten mutmaßlich Betroffene die Meldung ihrer angeborenen Anomalien an das BfArM.

Je nach Applikationsart enthielt eine Dosis Duogynon 0,02 mg Ethinylestradiol und 10 mg Norethisteronacetat (oral) beziehungsweise 3 mg Estradiolbenzoat und 50 mg Progesteron (i.m.). Im Jahr 1973 wurde die Indikation Schwangerschaftstest für die Dragees gestrichen, 1978 für die Injektionen. 1981 wurde das Medikament – mittlerweile in Cumorit umbenannt – endgültig in der BRD aus dem Handel genommen. Die in Duogynon enthaltenen Wirkstoffe, das Östrogen Ethinylestradiol und die Gestagene Progesteron und Norethisteron, sind bis heute weltweit in zahlreichen Präparaten, vor allem hormonellen Kontrazeptiva, zugelassen. Ethinylestradiol ist in „Kombinationspillen“ mit 0,02 bis 0,035 mg, Norethisteron mit bis zu 1 mg sowie in „Drei-Monats-Spritzen“ mit 200 mg enthalten. Progesteron wird, mit bis zu 600 mg täglich, zur Fehlgeburt prophylaxe eingesetzt, obwohl die Wirksamkeit hinsichtlich dieser Indikation kontrovers diskutiert wird.

In einer 1967 veröffentlichten Studie¹ wurde erstmals die Vermutung geäußert, dass hormonelle Schwangerschaftstests mit angeborenen Fehlbildungen, in diesem Fall Neuralrohrdefekten, assoziiert sein könnten. In den folgenden Jahren kamen viele weitere Studien zu heterogenen Ergebnissen hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen verschiedenen angeborenen Fehlbildungen und der mütterlichen Exposition gegenüber Östrogen-Progesteron-Kombinationspräparaten während der (frühen) Schwangerschaft.²

METHODISCHE VORAUSSETZUNGEN

Bei Schwangeren verbietet sich im Allgemeinen schon aus ethischen Gründen eine Untersuchung von Medikamenteneffekten in randomisierten Studien. Daher greift man auf Beobachtungsdaten zurück. Im vorliegenden Fall gab es auch aufgrund des historischen Ansatzes keine Alternative zur Auswertung von Beobachtungsdaten. Es wurden retrospektiv erhobene Daten analysiert, die nahezu ausschließlich auffällige Schwangerschaftsverläufe, insbesondere angeborene Organfehlbildungen, beschrieben. Bis November 2011 gab es 78 an das BfArM gemeldete Einzelfallberichte zu angeborenen Fehlbildungen nach mütterlicher Duogynoneinnahme, die im Weiteren als Primärquelle bezeichnet werden. Andererseits wurden 333 Fälle von einem mutmaßlich Betroffenen gesammelt und dem BfArM übergeben, im Weiteren als Sekundärquelle bezeichnet.

Da in einigen Fällen aufgrund lediglich rudimentärer Angaben die Minimalkriterien für eine Verdachtsmeldung nicht erfüllt waren oder Doppelmeldungen vorlagen, konnten in die Studie schließlich 296 Patienten und Patientinnen mit angeborenen Fehlbildungen eingeschlossen werden, die zwischen 1957 und 1983 geboren worden waren. Zu berücksichtigen ist, dass auf Beobachtungsdaten zurückgegriffen wurde, die lange zurückliegende Verhältnisse beschreiben, bei denen weder die Duogynonexposition hinsichtlich Zeitpunkt und Dosis noch zahlreiche für den Schwangerschaftsausgang relevante Angaben verifiziert werden konnten, wie beispielsweise mütterliche Charakteristika. Die Bewertung potenzieller Confounder (Störgrößen) erwies sich daher als nahezu unmöglich.

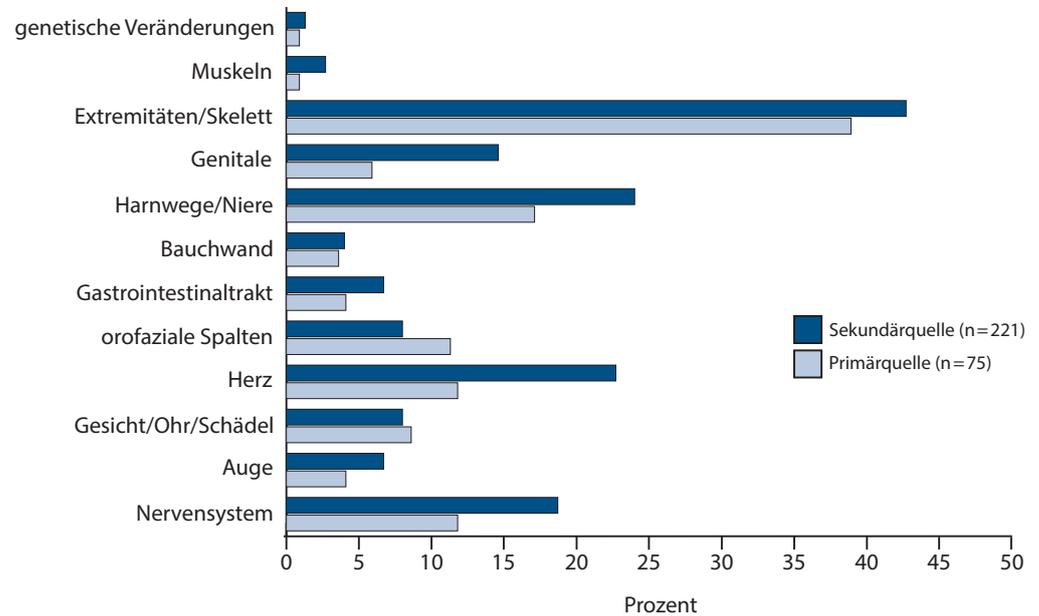
Will man der Fragestellung nachgehen, ob ein Medikament teratogen wirkt, muss die Fehlbildungshäufigkeit und das Auftreten spezifischer Fehlbildungen unter Exposition mit diesem Medikament betrachtet werden. Dies erfordert als Bezugsgröße Angaben zur Gesamtzahl spezifisch exponierter Schwangerer und eine Kontrollkohorte nicht exponierter Schwangerer.

Da beides für Duogynon nicht verfügbar ist, bietet sich als Alternative eine Disproportionalitätsanalyse an, bei der die relativen Häufigkeiten der von Fehlbildungen betroffenen Organsysteme zwischen der Duogynongruppe und einer nicht exponierten Vergleichsgruppe betrachtet werden. Dabei wird geprüft, ob bestimmte Fehlbildungen überzufällig häufig mit Duogynon assoziiert sind. Eine derartige Vergleichsgruppe sollte idealerweise zeitnah zu den Duogynonfallberichten erfasst worden sein und mit Ausnahme der Duogynonexposition vergleichbare Charakteristika aufweisen. Da zeitgleich in der damaligen BRD kein Fehlbildungsregister mit ausreichend großen Fallzahlen etabliert war, wird auf die ältesten Daten einer entsprechenden deutschen Einrichtung zurückgegriffen, auf die Daten des Fehlbildungsmonitorings Sachsen-Anhalt an der Universitätsklinik Magdeburg in der DDR. Allerdings unterschieden sich Meldung beziehungsweise Erhebung und Dokumentation bei den Duogynonfallberichten und den Magdeburger Daten erheblich. Letztere wurden durch geschulte Ärzte nach festgelegten Kriterien ohne Beeinflussung etwaiger Einwirkungen in der Schwangerschaft erhoben. Die Duogynondokumente stammen überwiegend von betroffenen Laien. Eine Beeinflussung des Meldeverhaltens kann aufgrund der öffentlichen Diskussion um potenzielle Duogynonschäden nicht ausgeschlossen werden.

BREITES SPEKTRUM UNTERSCHIEDLICHER FEHLBILDUNGEN

Alle 296 Kinder mit angenommener Duogynonexposition wurden mit mindestens einer Fehlbildung lebend oder tot geboren. Die Klassifikation der Fehlbildungen wurde analog zu der von EUROCAT³ etablierten Einteilung vorgenommen. Am häufigsten betroffen war das Skelettsystem (Primärquelle: n=32; 42,6%; Sekundärquelle: n=86; 38,9%), gefolgt von Fehlbildungen des Harntraktes und/oder der Nieren (Primärquelle: n=18; 24%; Sekundärquelle: n=36; 17,1%) und Herzfehlern (Primärquelle: n=17; 22,7%; Sekundärquelle n=26; 11,8%) (siehe Abbildung). Auffällig ist in beiden Gruppen die hohe Zahl an Blasenekstrophien (Primärquelle: n=5; 6,7%; Sekundärquelle: n=12; 5,4%).

Abbildung:
Prozentuale Verteilung der gemeldeten Fehlbildungen auf die betroffenen Organsysteme im Zusammenhang mit mütterlicher Duogynonexposition (Primär- und Sekundärquelle)



Ein spezifisches Fehlbildungsmuster lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht identifizieren. Hinsichtlich der Applikationsart (oral oder intramuskulär) ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beobachteten Fehlbildungen der Primärquelle. Ausreichende Angaben über die Darreichungsform lagen in der Sekundärquelle nicht vor.

Als nicht exponierte Vergleichsgruppe wurde eine Kohorte von 3.676 Kindern des Magdeburger Fehlbildungsmonitorings, die zwischen 1980 und 1989 geboren worden waren, herangezogen. Ein „Matching“ der Fallkohorten und der Vergleichskohorte oder eine Berücksichtigung potenzieller Confounder mittels Adjustierung konnte nicht durchgeführt werden, da Angaben über mögliche Einflussfaktoren bei der Mehrheit der gemeldeten Fälle unter Duogynonmedikation nicht vorlagen.

Tabelle: Vergleich zwischen Primärquelle, Sekundärquelle und der Vergleichsgruppe des Fehlbildungsmonitorings; nur statistisch signifikante Ergebnisse sind dargestellt; Odds Ratio (OR), 95%-Konfidenzintervall (KI)

Fehlbildung	Primärquelle	Sekundärquelle	Magdeburg	Primärquelle vs. Magdeburg	Sekundärquelle vs. Magdeburg	gesamt vs. Magdeburg
Neuralrohrdefekte	5/75	17/221	96/3.676	OR=2,66 KI 1,05–6,75	OR=3,11 KI 1,82–5,30	OR=2,99 KI 1,85–4,84
orofaziale Spalten	6/75	22/221	227/3.676	nicht signifikant	OR=1,68 KI 1,06–2,66	OR=1,59 KI 1,05–2,40
Extremitäten/Skelett	32/75	86/221	932/3.676	OR=2,19 KI 1,38–3,48	OR=1,86 KI 1,42–2,48	OR=1,95 KI 1,53–2,49
Blasenekstrophie	5/75	12/221	6/3.676	OR=43,69 KI 13,03–146,54	OR=35,12 KI 13,05–94,50	OR=37,27 KI 14,56–95,28
Nierenagenesie	4/75	4/221	40/3.676	OR=5,12 KI 1,78–14,70	nicht signifikant	OR=2,53 KI 1,17–5,45

REFERENZEN

1. Gal I et al.: Hormonal pregnancy tests and congenital malformation. *Nature*. 1967;216(5110):83
2. Schaefer C et al.: Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Aufl. Elsevier/Urban & Fischer, München 2012: 404-406
3. Lechat MF et al.: Registries of congenital anomalies: EU-ROCAT. *Environ Health Perspect*. 1993;101(2):153-157
4. Nelson CP et al.: Contemporary epidemiology of bladder exstrophy in the United States. *J Urol*. 2005;173(5):1728-1731
5. Brent RL: Nongenital malformations following exposure to progestational drugs: the last chapter of an erroneous allegation. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2005;73(11):906-918
6. Hendrickx AG et al.: Embryotoxicity of sex steroidal hormone combinations in nonhuman primates: I. Norethisterone acetate + ethinylestradiol and progesterone + estradiol benzoate (Macaca mulatta, Macaca fascicularis, and Papio cynocephalus). *Teratology*. 1987;35(1):119-127

Unter Berücksichtigung aller Fallberichte aus Primär- und Sekundärquelle ergeben sich für fünf verschiedene Fehlbildungsgruppen beziehungsweise Fehlbildungen statistisch signifikante Unterschiede gegenüber der Vergleichsgruppe. Diese betreffen Neuralrohrdefekte (OR=2,99), orofaziale Spalten (OR=1,59), Fehlbildungen des Skeletts und der Extremitäten (OR=1,95), Nierenagenesie (OR=2,53) und Blasenekstrophie (OR=37,27) (siehe Tabelle).

KAUSALZUSAMMENHANG ODER STATISTISCHE VERZERRUNG?

Diese signifikanten Unterschiede bei den relativen Häufigkeiten können nicht ohne Weiteres als Hinweise auf Kausalität interpretiert werden. Einerseits ist aufgrund fehlender Angaben zu Faktoren mit potenziellem Einfluss auf das Schwangerschaftsergebnis (Familienanamnese, teratogene Koexpositionen, mütterliche Charakteristika etc.) keine Adjustierung auf Confounder möglich. Andererseits könnten die beobachteten Unterschiede bei der Verteilung der Fehlbildungsarten Ergebnis einer Verzerrung im Sinne eines Selektions-, Informations- oder Recall-Bias sein. Dies soll am Beispiel der Blasenekstrophie erläutert werden, einer sehr seltenen Fehlbildung. Die Prävalenzen liegen bei zwei bis fünf auf 100.000 Personen.⁴ Die bisher publizierten Studien zum Auftreten von Fehlbildungen nach mütterlicher Duogynonanwendung oder nach anderen Hormonpräparaten mit denselben Wirkstoffen beschreiben keine Assoziation mit Blasenekstrophien.

Es ist unwahrscheinlich, dass ein derart erhöhtes Erkrankungsrisiko (OR=37) für diese spezifische Fehlbildung in anderen Studien zu diesen Sexualhormonen unbemerkt geblieben wäre.²

Es liegt bisher kein plausibler Schädigungsmechanismus für Duogynon vor.⁵

Tierexperimentelle Studien haben keine derartigen Effekte gezeigt.⁶

Die Blasenekstrophie ist nicht im Zusammenhang mit fehlgeschlagenen Abortversuchen mittels wirksamer Abortiva (Misoprostol, Mifepriston und MTX) beobachtet worden, was gegen einen indirekt schädigenden Effekt spricht. Ein solcher indirekt schädigender, nicht teratogener Effekt könnte durch Perfusionsstörungen erklärt werden.

Am wahrscheinlichsten ist eine selektive Berichterstattung an das BfArM nach Veröffentlichung von Berichten zu bestimmten Fehlbildungen, wie beispielsweise der Blasenekstrophie, im Zusammenhang mit Duogynon. Entsprechend Erkrankte wurden nach Thematisierung eines möglichen Zusammenhangs motiviert, sich zu melden.

FAZIT

Die bisher veröffentlichten Studien zu Duogynon und anderen Östrogen-Progesteron-Präparaten in der Schwangerschaft vermitteln zusammenfassend keinen Hinweis auf spezifische teratogene Effekte. Ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko – insbesondere auch für Blasenekstrophien – wurde trotz weltweiter Verbreitung von Hormonpräparaten mit denselben Wirkstoffen bislang nicht beschrieben. Die in der vorliegenden Studie beobachteten Auffälligkeiten im Verteilungsmuster der Fehlbildungen, insbesondere die Assoziation mit Blasenekstrophien, sind daher hoch wahrscheinlich Resultat anderer Einflussgrößen, vor allem einer selektiven Berichterstattung. Ein teratogener oder embryotoxischer Effekt von Duogynon, zu welchem Zwecke auch immer angewendet, ist unwahrscheinlich.

// Signaldetektion und -analyse //

B. KELLER-
STANISLAWSKI

R. STREIT

(PEI)

N. PAESCHKE

(BfArM)

Die Europäische Kommission hat erstmals gesetzlich verbindliche Regelungen zur Signaldetektion potenzieller Risiken und deren Bewertung im Rahmen der neuen Pharmakovigilanzgesetzgebung festgelegt (Commission implementing regulation [EU] No 520/2012). Eine wichtige Rolle spielt hierbei die Signaldetektion auf Basis weltweiter Spontanmeldungen von Nebenwirkungsverdachtsfällen in der europäischen Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance. Die gesetzlichen Regelungen werden durch detaillierte Empfehlungen – sogenannte Good Vigilance Practice (GVP)-Module – der Europäischen Arzneimittelagentur und der Mitgliedstaaten ergänzt. Neue, bisher unbekannte Arzneimittelrisiken sowie geänderte Schwere, Ausprägung und Häufigkeit bekannter Risiken sollen auf diese Weise effizienter und schneller detektiert und analysiert werden, um so schneller risikominimierende Maßnahmen einleiten zu können. Hierzu wurde eine systematische, harmonisierte und arbeitsteilige Vorgehensweise der Signaldetektion und -analyse durch die nationalen Behörden in der EU und der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eingeführt. Nachfolgend wird der Prozess der Signaldetektion vorgestellt.

SIGNAL

Die Europäische Kommission definiert in der Verordnung (EU) 520/2012 neue Informationen zu bisher unbekanntem erwünschten und unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Gabe eines Arzneimittels beziehungsweise neue Aspekte zu bereits bekannten Ereignissen als Signal. Die Definition ist gleichlautend mit der international akzeptierten Definition des Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS).¹

Signale können aus unterschiedlichen Quellen stammen, zum Beispiel

- Datenbanken zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen (Synonym: unerwünschte Arzneimittelwirkungen, UAW), wie die EudraVigilance-Datenbank der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und nationale Datenbanken wie die des BfArM und des PEI oder die Datenbank des Uppsala Monitoring Center der WHO
- aktive Überwachungssysteme (z. B. Schwangerschaftsregister)
- nicht interventionelle Sicherheitsstudien (PASS, Post-authorisation safety studies; siehe Bulletin 3/2012, S. 30–35)
- klinische Prüfungen
- wissenschaftliche Literatur
- Informationen durch Zulassungsinhaber und Sponsoren klinischer Prüfungen (z. B. Periodische Sicherheitsberichte, Risikomanagementpläne)

Nicht jede neue Information im Bereich der Arzneimittelsicherheit stellt automatisch ein neues Signal und nicht jedes Signal ein neues Arzneimittelrisiko dar. Signale, die bei Arzneimitteln detektiert werden, die in mehr als einem Mitgliedsland zugelassen sind, werden nunmehr nach einem detailliert beschriebenen Prozess validiert, von der zuständigen nationalen Behörde wissenschaftlich analysiert und abschließend vom Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der EMA bewertet. Die einzelnen EU-Behörden und die EMA (für zentral zugelassene Arzneimittel) sind dabei arbeitsteilig für die Signalbearbeitung unterschiedlicher Wirkstoffe zuständig. Sofern erforderlich, empfiehlt der PRAC zusätzliche

Pharmakovigilanzaktivitäten, um den ursächlichen Zusammenhang zwischen Signal und Arzneimittel weiter zu untersuchen. Gegebenenfalls werden risikominimierende Maßnahmen empfohlen. Die Bewertung der identifizierten Signale durch den PRAC und die weitere Vorgehensweise werden seit Juli 2012 von der EMA veröffentlicht.²

SIGNALDETEKTION IN DEUTSCHLAND

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Das BfArM hat in seiner Nebenwirkungsdatenbank drei verschiedene Verfahren zur Erkennung neuer Nebenwirkungen oder veränderter Häufigkeiten etabliert. Die Analyse wird am Ende jedes Quartals routinemäßig durchgeführt und die gewonnenen Ergebnisse in der Folgezeit analysiert.

Das BfArM prüft dabei routinemäßig mit einer statistischen Methode – Proportional Reporting Ratio (PRR) – auf Disproportionalität der Meldungen (zur Methode siehe Bulletin 1/2012, S. 18–19). Dies dient der Erkennung veränderter Häufigkeiten. Dabei werden die PRR-Werte anhand zweier Bezugsgrößen berechnet:

- Gesamtzahl der berichteten Nebenwirkungen in der Datenbank sowie
- Gesamtzahl der berichteten Nebenwirkungen zu Stoffen derselben ATC-Gruppe (z. B. Fluorochinolone, Sartane)

Letztere Berechnung soll helfen zu erkennen, ob eine Nebenwirkung bei einem Vertreter einer Substanzgruppe häufiger auftritt als bei anderen, vergleichbaren Wirkstoffen dieser Gruppe. Der Zusammenfassung von Wirkstoffen zu einer Gruppe liegt die ATC-Klassifikation zugrunde, wobei für Stoffe in bestimmten ATC-Gruppen, die bekanntermaßen ein breites, nicht vergleichbares Spektrum an Wirkstoffen zusammenfassen, diese Berechnung nicht durchgeführt wird.

Ferner wird die Datenbank auf neue Nebenwirkungen geprüft, die bisher für einen Wirkstoff oder eine Wirkstoffkombination nicht berichtet worden sind. Solche neuen Wirkstoff-Nebenwirkungskombinationen müssen dabei mindestens zweimal in der Datenbank vorhanden sein.

Daneben werden die im Laufe der Zeit gesammelten Nebenwirkungsberichte quartalsweise nach Eingangsdatum gezählt und die Quartale miteinander verglichen. Dieses Vorgehen dient der Analyse, ob eine an sich bekannte Nebenwirkung mit einer erwarteten Häufigkeit im Gesamtdatenbestand in bestimmten Zeiträumen jedoch auffällige Häufungen zeigt. Solche Auffälligkeiten müssen allerdings nicht notwendigerweise mit einem erhöhten Risiko einhergehen, sondern können auch Ausdruck verstärkter Meldetätigkeit sein, die das BfArM oft nach entsprechenden Mitteilungen auf seiner Webseite oder als Folge eines „Rote-Hand-Briefes“ registriert.

Paul-Ehrlich-Institut

Das Paul-Ehrlich-Institut wertet regelmäßig die PEI-Datenbank hinsichtlich der deutschen Nebenwirkungsmeldungen aus, wobei die Häufigkeit der Auswertung einer Priorisierung unterliegt. Arzneimittel in den ersten drei Jahren der Vermarktung in Deutschland werden häufiger analysiert als ältere Produkte, deren Sicherheitsprofil besser bekannt ist. Im PEI werden sowohl summarische Auswertungen, statistische Auswertungen (PRR) als auch Einzelfallbewertungen durchgeführt. Ein Beispiel für den Bewertungsalgorithmus zur Signaldetektion bei Impfstoffen ist in Tabelle 1 dargestellt. Von einem Signal wird dann ausgegangen, wenn $PRR \geq 2$ und $Chi^2 > 4$ betragen und mindestens drei zu berücksichtigende Meldungen vorliegen. Einzelne Signale werden vom PEI zusätzlich validiert. Dabei wird die Zahl der beobachteten Fälle eines unerwünschten Ereignisses nach Impfung der statistisch zu erwartenden

Tabelle 1:
Beispiel des Bewertungsalgorithmus zur Signaldetektion bei Impfstoffen durch das Paul-Ehrlich-Institut

	Anzahl Einzelfallberichte
Gesamtzahl UAW-Fälle MedDRA PT „Thrombozytopenie“ nach Gardasil® Deutschland (Stand November 2012)	17
Ist eine wissenschaftliche Evidenz für Kausalität bekannt (z. B. bekannte UAW laut Fachinformation, veröffentlichte Studien)?	nein
PRR (stratifiziert nach Alter und Geschlecht) (95%-KI)	0,6 (0,4–1,0)
Beschreibung der UAW entspricht nicht international anerkannten Fallkriterien (z. B. den Kriterien der Brighton Collaboration)	0
das Intervall zwischen Impfung und ersten Symptomen ist biologisch/immunologisch nicht plausibel	7
alternative Diagnosen sind wahrscheinlicher	1
gleichzeitig verabreichte Arzneimittel haben mit höherer Wahrscheinlichkeit die UAW verursacht	1
andere Confounder (Störgrößen) wurden berichtet/identifiziert (z. B. Familienanamnese, andere gleichzeitige Impfung)	3
nicht beurteilbare Berichte wegen mangelhafter Datenlage	4
verbleibende Berichte, bei denen keine andere Ursache für die UAW gefunden wurde	1

zufällig auftretenden Zahl dieses unerwünschten Ereignisses in einer vergleichbaren Kohorte gegenübergestellt (observed versus expected-Analyse). Ein validiertes Signal wird den EU- Mitgliedsländern und der EMA kommuniziert.

METHODIK DER SIGNALDETEKTION IM RAHMEN DES SPONTANERFASSUNGSSYSTEMS AUF EU-EBENE

Eine der bedeutendsten Informationsquellen für Signale sind die UAW-Datenbanken nationaler Zulassungsbehörden. Diese sind gesetzlich verpflichtet, Nebenwirkungsmeldungen pseudonymisiert und elektronisch an die europäische Datenbank EudraVigilance der EMA weiterzuleiten. Ferner müssen die Zulassungsinhaber Verdachtsmeldungen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen aus Nicht-EU-Ländern ebenfalls an die EudraVigilance-Datenbank (und an die nationalen Datenbanken) senden. Mit der stetigen Zunahme der Nebenwirkungsmeldungen durch Angehörige der Gesundheitsberufe, Patienten und Zulassungsinhaber an die nationalen Behörden und die EMA werden immer häufiger neben der Einzelfallbewertung auch strukturierte Analysen auf Datenbankebene zur Signaldetektion eingesetzt. Auf Basis solcher Analysen führen EMA und nationale Behörden gemeinsam ein kontinuierliches Monitoring von Signalen in der EudraVigilance-Datenbank durch. Die EMA ist dabei für die strukturierte Ausgabe von Daten und Statistiken aller Berichte in der EudraVigilance-Datenbank – bezogen auf Wirkstoff und Arzneimittel – zuständig. Die Auswertung der Daten durch die EMA erfolgt monatlich beziehungsweise 14-täglich für intensiv zu überwachende Arzneimittel gemäß Artikel 23 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Dabei wird jede Nebenwirkung berücksichtigt, die zu einem Wirkstoff in der EudraVigilance-Datenbank berichtet worden ist, unabhängig davon, ob sich bei den Fallzahlen zwischenzeitlich Änderungen ergeben haben oder nicht. Die für das jeweilige Arzneimittel zuständigen Mitgliedsländer erhalten die Daten dieser sogenannten electronic Reaction Monitoring Reports (eRMR) in Form einer summarischen Excel-Liste zur Bewertung.³ Ein exemplarischer Ausschnitt dieser Liste ist in Tabelle 2 dargestellt. In mehr als 50 Spalten werden den einzelnen Wirkstoffen beziehungsweise Arznei-

mitteln summarisch die Zahl der im Beobachtungszeitraum sowie kumulativ berichteten unerwünschten Reaktionen entsprechend der Codierung in MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) zugeordnet. Insbesondere werden die Anzahl bestimmter unerwünschter Ereignisse, die von besonderem Interesse sind, die Zahl der unerwünschten Reaktionen mit tödlichem Ausgang, die Zahl der Meldungen zu bestimmten Altersgruppen, die Zahl der Meldungen innerhalb und außerhalb der EU sowie die Zahl der Meldungen aus klinischen Prüfungen summarisch dargestellt.

Zusätzlich zu dieser summarischen Auswertung unerwünschter Reaktionen zu einem Wirkstoff/Arzneimittel (Wirkstoff-UAW-Kombinationen) wird mit Hilfe des PRR auf Disproportionalität der Meldungen geprüft. Dieses Verfahren wird damit sowohl von der EMA als auch von nationalen Behörden wie BfArM und PEI im Rahmen der Signaldetektion angewandt.

Bei der Analyse der eMRM berücksichtigt das jeweils für das Arzneimittel / den Wirkstoff verantwortliche Mitgliedsland neben dem PRR-Wert auch, ob die unerwünschte Reaktion bekannt ist oder im Zusammenhang mit einer bekannten Reaktion stehen könnte (z. B. Symptom einer bekannten Nebenwirkung). Zur detaillierten Beurteilung möglicher Signale werden gegebenenfalls auch Einzelfallberichte beurteilt und/oder zusätzliche EudraVigilance-Datenbankanalysen durchgeführt. Wichtige Aspekte bei der Bewertung eines Signals sind im Kasten auf Seite 28 aufgeführt. Ganz grundsätzlich gilt, dass für die Bewertung der Kausalität eines vermuteten Zusammenhangs möglichst detaillierte Informationen zum Fall vorliegen sollten.

Die Informationen in den eMRM stellen zunächst „Rohdaten“ dar, die zunächst einer Priorisierung und im Weiteren einer genaueren Analyse unter Berücksichtigung der o.g. Aspekte bedürfen.

Das 2. AMG-Änderungsgesetz (§ 62 Abs. 5 AMG) verpflichtet die Bundesoberbehörden, die EudraVigilance-Datenbank entsprechend auszuwerten, wobei insbesondere die von der EMA bereitgestellten eMRM die Grundlage dafür darstellen. Das Konzept auf europäischer Ebene sieht dabei einen arbeitsteiligen Ansatz vor, das heißt, ein Mitgliedsland übernimmt die Federführung zur Auswertung der EudraVigilance Datenbank für bestimmte Stoffe. So ist das BfArM zurzeit für 96 Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen federführend.

Tabelle 2:
Beispielhafter Ausschnitt
eines eMRM (electronic Reaction Monitoring Reports) der
EMA zu einem Wirkstoff

Active Substances	SOCs	(...)	PTs	IME / DME	New EV	Tot EV	New Fatal	Tot Fatal	(Paed., Geriatr., EEA, HCP, Serious, Spontaneous)	PRR (-)	PRR	Priority	Changes	SDR	Signal Status	New Lit	Tot Lit	New CT	Tot CT	Roa 1	New Roa 1	Tot Roa 1
Active Substance	Gastr	...	Abdominal Pain		0	72	0	0	...	1,24	1,55			Sdr (4)		0	0	0	0	i.m. Use	0	24
Active Substance	Immun	...	Anaphylactic Shock	Ime / Dme	1	5	0	0	...	0,10	0,23	Pr 1	Increased			0	0	0	0	i.m. Use	1	5
Active Substance	Musc	...	Arthralgia		3	167	0	0	...	3,23	3,75	Pr 3	Increased	Sdr (4)	Disease	0	1	0	0	i.m. Use	1	98
Active Substance	Nerv	...	Febrile Convulsion		1	89	0	0	...	18,29	22,51	Pr 3	Increased	Sdr (4)		0	0	0	0	i.m. Use	1	48
Active Substance	Nerv	...	Guillain-Barre Syndrome	Ime	1	13	0	1	...	6,34	7,89	Pr 2	Increased	Sdr (1)	Monitor	0	1	0	0	i.m. Use	3	23
Active Substance	Nerv	...	Loss Of Consciousness	Ime	1	43	0	0	...	0,98	1,12	Pr 2	Increased	Sdr (4)		0	0	0	0	i.m. Use	1	26
Active Substance	Blood	...	Lymphadenopathy		0	24	0	0	...	1,48	2,21			Sdr (2)	Listed	0	0	0	0	i.m. Use	0	11

SOC: System organ class (Systemorganklasse); PT: preferred term (unterste Ebene der Codierung einer Reaktion in MedDRA); IME: important medical event; DME: designated medical event; EV: EudraVigilance; PRR: Proportional Reporting Ratio; PRR (-): untere Grenze des PRR-Konfidenzintervalls; SDR: Signal of Disproportionate Reporting (Hinweis auf Disproportionalität); CT: clinical trials (klinische Prüfungen); Lit: Literatur; Roa: route of administration (Darreichungsweg/Art der Anwendung)

Kasten:
Wichtige Aspekte bei der
Bewertung eines Signals

- Anzahl der Meldungen zu einem Wirkstoff und einer vermuteten Nebenwirkung
- Patientendemografie (Alter und Geschlecht, Grunderkrankung etc.)
- verdächtiges Arzneimittel (einschließlich Dosis, Formulierung)
- vermutete Nebenwirkungen (einschließlich Anzeichen und Symptome)
- zeitlicher Zusammenhang
- mögliche alternative Ursachen einschließlich anderer Begleitmedikamente
- klinischer Verlauf bei Fortsetzung beziehungsweise Beendigung der Arzneimitteltherapie (Rechallenge und Dechallenge)
- biologische beziehungsweise pharmakologische Plausibilität eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen der Nebenwirkung und der Arzneimittelgabe

VERARBEITUNG DER ERMR IN BFARM UND PEI

Die eRMR für die Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen mit Federführung beim BfArM sowie die zu Informationszwecken bereitgestellten eRMR für zentral zugelassene Arzneimittel und/oder für intensiv überwachte Wirkstoffe werden in eine Datenbank überführt. Allein die eRMR für die Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen mit Federführung beim BfArM enthalten zusammen rund 60.000 Wirkstoff-UAW-Kombinationen, sodass nur eine Datenbankanwendung eine sinnvolle Bearbeitung und Selektion neuer Signale erlaubt.

Die Speicherung aller 14-täglich beziehungsweise monatlich erstellten eRMR erlaubt es BfArM und PEI, statistische Kenngrößen und zahlenmäßige Entwicklungen der Zählstatistiken im Zeitverlauf zu beobachten. Grafische Darstellungsmöglichkeiten unterstützen den Überblick über die Informationen aus den o. g. 50 Spalten, das heißt Datenfeldern, die für jede der Wirkstoff-UAW-Kombination geliefert werden. Für die Priorisierung der Bearbeitung von Informationen aus den monatlich eingehenden eRMR finden im BfArM und PEI folgende, in der EU festgelegte Kriterien Anwendung:

- **Neu eingegangene UAW-Berichte in EudraVigilance**
 Verdachtsfälle für bestimmte Wirkstoff-UAW-Kombinationen gehen nicht in jedem Monat neu in EudraVigilance ein. Prioritär betrachtet werden daher solche, für die neue Fälle oder Ergänzungen zu bereits vorhandenen Fällen eingegangen sind. Die entsprechende Spalte enthält dann Zahlenwerte >0 .
- **Untere Grenze des PRR-Konfidenzintervalls ≥ 1**
 Die untere Grenze des PRR-Konfidenzintervalls ist ein Maß für die statistische Signifikanz. Ein Wert von ≥ 1 zeigt eine statistisch signifikante Erhöhung des PRR an und wird daher als besser geeignet für die Erkennung von positiven Signalen angesehen als beispielsweise die Festlegung auf PRR-Werte >3 , bei der auch sehr kleine Fallzahlen zu hohen PRR-Werten führen können.
- **Gesamtzahl der Verdachtsfälle in EudraVigilance ≥ 5**
 Die Anzahl an Nebenwirkungsberichten ist entscheidend für den Grad der Evidenz und mögliche regulatorische Maßnahmen. Obgleich theoretisch und gemäß SPC (Summary of Product Characteristics)-Guideline bereits ein sehr gut dokumentierter Einzelfall (z. B. bei positivem Rechallenge) eine Aufnahme in die Produktinformation bedingen kann, zeigt die Erfahrung, dass Signale, die zu regulatorischen Änderungen geführt haben, in den meisten Fällen auf mehr als fünf Fallberichten basierten. Dieser Ansatz wird auch durch Erfahrungen der EMA gestützt, die in einem internen „working document“ niedergelegt sind.

- **Kennzeichnung der Nebenwirkung als „important medical event“**

Für die Arzneimittelsicherheit sind insbesondere solche Nebenwirkungen relevant, die schwerwiegend beziehungsweise medizinisch bedeutsam sind (important medical events). Der Fokus der Signaldetektion und -analyse liegt daher auf diesen Nebenwirkungen. Die Kennzeichnung erfolgt anhand einer von der EudraVigilance Expert-Working-Group (EV-EWG) erarbeiteten Liste von Nebenwirkungsbegriffen aus MedDRA, die mit jeder neuen MedDRA-Version fortgeschrieben und aktualisiert wird.

- **Berücksichtigung der Nebenwirkung in der Fachinformation**

Im Sinne der Signaldetektion sind insbesondere die Nebenwirkungen von Bedeutung, die nicht in der Fachinformation enthalten sind und als solche in der Datenbank gekennzeichnet werden. Der Abgleich erfolgt automatisiert durch Vergleich der in einem eRMR zum Wirkstoff genannten Nebenwirkungen mit den im Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) enthaltenen Informationen aus einer repräsentativ ausgewählten Fachinformation eines Arzneimittels mit diesem Wirkstoff. Die dort enthaltenen Nebenwirkungen wurden zuvor in der Datenbank in codierter Form hinterlegt. Der elektronische Abgleich erlaubt unter Verwendung der MedDRA-Hierarchie auch eine Einschätzung, mit welchem Grad der Genauigkeit eine Nebenwirkung aus dem eRMR in der Fachinformation enthalten ist.

Falls sich aus der weiteren Analyse der so identifizierten „Rohsignale“ Anhaltspunkte für weitere Schritte ergeben, die von der weiteren Beobachtung bis hin zum Maßnahmenvorschlag reichen können, werden diese vom federführenden Mitgliedsland beim PRAC (Pharmakovigilance Risk Assessment Committee) auf europäischer Ebene eingebracht, wo über das Vorgehen zur weiteren Abklärung des Signals und über regulatorische Konsequenzen entschieden wird (siehe oben). Die Umsetzung von Maßnahmen folgt dabei denselben Vorgaben und Verantwortlichkeiten wie es für andere Verfahren festgeschrieben ist.

FAZIT

Die Methode der Signaldetektion mit den eRMR auf europäischer Ebene ist vergleichsweise neu und im Zuge der weitgehenden Änderungen der pharmazeutischen Gesetzgebung eingeführt worden. Es liegen also noch keine weitreichenden Erfahrungen vor, sodass eine Evaluierung der Methode der Signaldetektion auf europäischer Ebene wie auch der in den nationalen Behörden der Mitgliedsländer zu etablierenden Verarbeitungsprozesse der eRMR zunächst engmaschig erfolgen muss. Notwendige Adaptierungen sollten zeitnah erfolgen. Mittelfristig ist allerdings damit zu rechnen, dass die Analyse der eRMR sowie die europäisch abgestimmten weiteren Verfahrensschritte das vorherrschende Vorgehen für die Signaldetektion bei zentral zugelassenen Arzneimitteln und bei solchen mit Bedeutung für mehrere Mitgliedsländer werden wird. Dennoch werden die nationalen Systeme nicht überflüssig, da zum Beispiel zusätzliche Auswertungen der Mitgliedsländer (siehe PEI-Bewertungsalgorithmus für Impfstoffe) auf nationaler Ebene durchgeführt werden und auch noch nicht für alle Wirkstoffe ein federführendes Land festgelegt worden ist. Auch gibt es Wirkstoffe mit vorwiegend nationaler Bedeutung. Die weiteren Erfahrungen im Umgang mit den eRMR werden zeigen, inwieweit die vorhandenen Systeme, basierend auf den nationalen Datenbeständen, durch das eRMR-Verfahren ersetzt werden oder dieses sinnvoll ergänzen können.

REFERENZEN

1. Practical aspects of signal detection in Pharmacovigilance (CIOMS, Geneva 2010)
2. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000353.jsp&mid=WC0b01ac05805a21cf#section2
3. www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Work_Instruction_-_WIN/2012/09/WC500132805.pdf

// Analyse von MRSA humanen und tierischen Ursprungs als Grundlage neuer Therapiestrategien //

T. SCHMIDT

J. ZÜNDORF

T. GRÜGER

(BfArM)

Antibiotikaresistente Bakterien wie zum Beispiel Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme (MRSA) stellen ein großes Problem für die öffentliche Gesundheit dar, insbesondere wenn sie in sensible Bereiche wie Krankenhäuser oder Altenheime eingetragen werden. Im Falle von MRSA handelt es sich um bakterielle Erreger, die auf natürlichem Weg zwischen Tieren und Menschen übertragen werden können (Zoonose) und deren Selektion und Ausbreitung unter anderem durch den hohen Antibiotikaeinsatz in der Massentierhaltung gefördert wird. Der Entwicklung neuer antimikrobieller Substanzen, die auch gegen MRSA wirksam sind, kommt daher eine besondere Rolle zu. Eine Forschergruppe des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) arbeitet seit Jahren intensiv an der Erforschung der Interaktion zwischen primären menschlichen Abwehrzellen, den neutrophilen Granulozyten, und bakteriellen und mykotischen Krankheitserregern unter dem Einfluss von Arzneimitteln und Medizinprodukten. Eines der Ziele besteht in der Identifizierung von Faktoren, die eine wichtige Rolle bei der Interaktion zwischen Wirt und MRSA spielen und als mögliche Zielstruktur für neuartige Antibiotika fungieren können.

METHICILLIN-RESISTENTE STAPHYLOCOCCUS AUREUS-STÄMME (MRSA) BEI MENSCH UND TIER

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) ist oft Bestandteil der normalen Bakterienflora auf Haut und Schleimhäuten des Menschen und somit primär harmloser Besiedler. 30 bis 50 Prozent der Gesamtbevölkerung sind Träger des Bakteriums, zehn bis 20 Prozent dauerhaft besiedelt.¹ *S. aureus* entfaltet seine Pathogenität nur dann, wenn er die Haut- beziehungsweise Schleimhautbarriere überwindet und ins Körperinnere gelangt. Gesunde Menschen besitzen dabei ein relativ geringes Risiko, an *S. aureus*-induzierten Infektionen zu erkranken. Für Risikogruppen wie Patienten in Krankenhäusern, die ein geschwächtes Immunsystem und/oder postoperative Wunden aufweisen, stellt dieser Erreger aber ein ernsthaftes Problem dar.² Durch die oftmals vorliegende multiple Antibiotikaresistenz können sogenannte „difficult-to-treat infections“ ausgelöst werden, deren medikamentöser Behandlung sehr enge Grenzen gesetzt sind. Bei der Methicillinresistenz handelt es sich um die Widerstandsfähigkeit gegen Beta-Laktamase-stabile Penicilline wie Methicillin oder Oxacillin, zentrale Antibiotika für die Bekämpfung grampositiver Infektionen. Die Resistenz basiert auf einer Veränderung der Zielstrukturen dieser Antibiotika, den Penicillinbindeproteinen (PBP), die essenziell für die Biosynthese der Zellwand sind. Methicillin-resistente Stämme bilden neben den klassischen PBP ein zusätzliches modifiziertes PBP, das PBP2a, an das die Antibiotika nicht mehr binden können und dessen Funktionalität somit aufrechterhalten bleibt.³ MRSA besitzen oftmals weitere Antibiotikaresistenzen, was sie zu multiresistenten Erregern macht. Die ausgelösten Infektionen können dann nur noch mit Reserveantibiotika wie beispielsweise Linezolid oder Glykopeptiden wie Vancomycin oder Teicoplanin behandelt werden.

Antibiotikaresistenzen entwickeln sich vor allem an Orten, wo durch eine hohe Antibiotikaldosis und hohe Wirtsdichte ein hoher Selektionsdruck erzeugt wird. Dies sind vor allem Krankenhäuser, aber auch landwirtschaftliche Betriebe mit Massentierhaltung. Ein *S. aureus*-Typ, der vorrangig als Besiedler

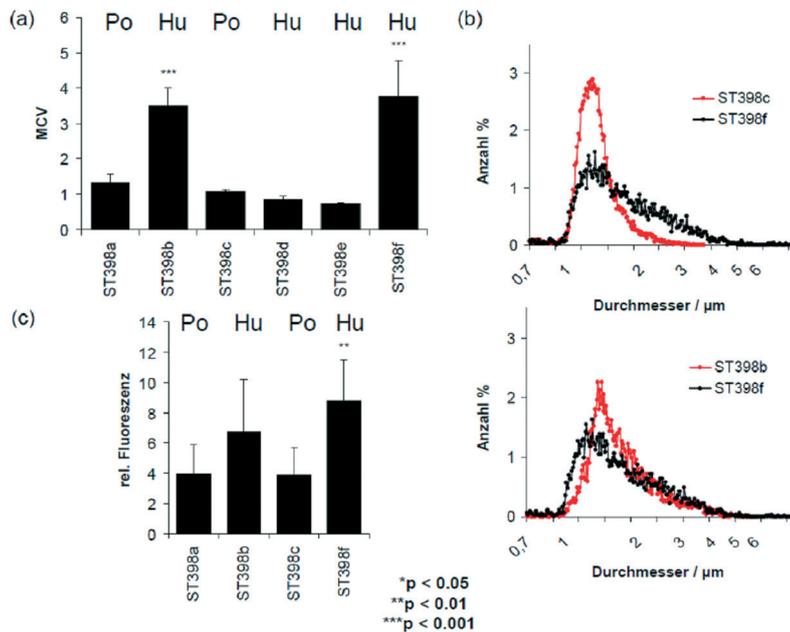


Abbildung 1:
Untersuchung der Adhäsions-
eigenschaften humaner und
porziner ST398

- (a) Mittleres korpuskuläres Volumen der Bakterienzellen (Analyse der Zellaggregatgröße)
- (b) Zelldurchmesser und Anzahl der gemessenen Bakterienzellen
- (c) Bindungskapazität von humanem Fibrinogen. Werte ermittelt durch Bindung fluoreszenzmarkierter monoklonaler Antikörper an zellgebundenes humanes Fibrinogen und anschließende Analyse im Durchflusszytometer.

Die statistische Auswertung bezieht sich auf einen Vergleich zwischen dem jeweiligen humanen und porzinen ST398.

Hu=human, Po=porzin (Schwein)
 Quelle: Schmidt et al.¹¹

von Schweinen in Erscheinung tritt, ist der sogenannte Sequenztyp (ST) 398.⁴ Dieser (auch „niederländischer Schweinestamm“ genannt) trägt oftmals neben Resistenzen für klassische Tierantibiotika wie Tetracyclin eine Methicillinresistenz.⁵ Eine neue Studie liefert deutliche Hinweise darauf, dass der ST398 ursprünglich vom Menschen stammt und dann in landwirtschaftliche Betriebe eingeschleppt wurde.⁶ Erst dort kam es dann zur Entwicklung der beschriebenen Resistenzen. In den letzten Jahren häufen sich Berichte von ST398-induzierten Infektionen beim Menschen.^{7,8} Dies ist ein deutlicher Hinweis auf einen neuerlich stattfindenden Anpassungsprozess des Bakteriums von Schwein beziehungsweise Tier zu Mensch.

VIRULENZFAKTOREN

Die Infektiosität eines Erregers sowie der Schweregrad einer Infektion werden maßgeblich durch Virulenzfaktoren bestimmt. Dies sind zum Beispiel vom Erreger produzierte und freigesetzte Toxine oder Proteine, die dem Erreger die Besiedlung und Infektion seines Wirts ermöglichen. Im Falle von *S. aureus*-Stämmen sind mehr als 100 verschiedene Virulenzfaktoren beschrieben worden. Eine erfolgreiche Anpassung an den Menschen basiert demnach auf einer speziellen Ausprägung bzw. Ausstattung mit diesen Faktoren. Meistens handelt es sich um bakterielle Proteine, die zellgebunden sind oder als sogenannte Exoproteine in die Umgebung sezerniert werden. Man unterscheidet zwei große Virulenzfaktorengruppen:

1. Adhäsions- und Invasionsfaktoren, die meist zellgebunden vorliegen und es dem Bakterium ermöglichen, im/am Wirt „Fuß zu fassen“ bzw. an wirtsspezifische Oberflächenstrukturen zu binden und
2. immunmodulierende Faktoren, die dazu dienen, die Immunabwehr des Wirts zu umgehen beziehungsweise zu schwächen, damit eine Etablierung oder Vermehrung ermöglicht wird.^{9, 10}

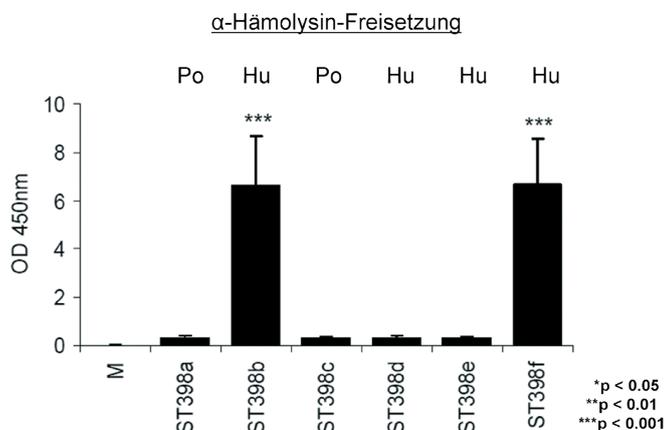
FORSCHUNGSPROJEKT DES BFARM ZUR ANALYSE VON ZOO NOTISCHEN MRSA

In dem im Folgenden vorgestellten Forschungsprojekt haben BfArM-Mitarbeiter die Virulenzfaktoren verschiedener ST398 porzinen und humanen Ursprungs (ST398a-f) verglichen.¹¹ Dadurch sollten spezielle Anpassungsmuster beziehungsweise relevante Faktoren ermittelt werden, die für eine erfolgreiche Besiedlung/Infektion des Menschen essenziell sind. Die hierfür untersuchten Stämme humaner Herkunft wurden aus Infektionsherden (ST398b und f) beziehungsweise im Rahmen von Kontrolluntersuchungen als nasale Besiedelungen ohne Anzeichen einer Infektion (ST398e und f) isoliert. Nachdem eine genetische Analyse keine Unterschiede in der Ausstattung mit Virulenzfaktoren geliefert hatte, wurde eine vergleichende phänotypische Analyse der porzinen und humanen Stämme durchgeführt. Dabei wurden sowohl zellgebundene Eigenschaften als auch die Freisetzung von Exoproteinen untersucht. Die wichtigsten Ergebnisse sind nachfolgend dargestellt:

Trotz der identischen genetischen Ausstattung mit Virulenzfaktoren konnten deutliche Unterschiede im Phänotyp zwischen den porzinen und humanen Stämmen ermittelt werden. Diese basieren nicht auf dem Vorkommen alternativer Faktoren, sondern auf einer stark veränderten Expression und Freisetzung bereits im Genom codierter Proteine beziehungsweise Virulenzfaktoren. Die Oberfläche der Bakterien-

REFERENZEN

1. Casewell MW et al.: The carrier state: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Antimicrob. Chemother.* 1986;18(A):1-12
2. Weinstein HJ: The relation between the nasal-staphylococcal-carrier state and the incidence of postoperative complications. *N Engl J Med.* 1959;260(26):1303-1308
3. Chambers HF: Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin. Microbiol. Rev.* 1997;10(4):781-791
4. Voss A et al.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(12):1965-1966
5. Kadlec K et al.: Diversity of antimicrobial resistance phenotypes and genotypes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 from diseased swine. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(6):1156-1164
6. Price LB et al.: *Staphylococcus aureus* CC398: host adaptation and emergence of methicillin resistance in livestock. *MBio.* 2012;3(1):e00305-e00311
7. Krziwanek K et al.: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* ST398 from human patients, upper Austria. *Emerg Infect Dis.* 2009:766-769
8. Wulf MW et al.: First outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in a Dutch hospital. *Eur Surveill.* 2008;13(9):8051
9. Valeva A et al.: Transmembrane beta-barrel of staphylococcal alpha-toxin forms in sensitive but not in resistant cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997; 94(21):11607-11611
10. Cree RG et al.: Cell surface hydrophobicity and adherence to extra-cellular matrix proteins in two collections of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Epidemiol Infect.* 1994;112(2):307-314
11. Schmidt T et al.: Phenotyping of *Staphylococcus aureus* reveals a new virulent ST398 lineage. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012;doi:10.1111/j.1469-0691.2012.03775.x.



Hu = human, Po = porcine (Schwein), OD = optische Dichte

zellen zweier Stämme humanen Ursprungs (ST398b und f) zeigte eine stark erhöhte Aggregationsfähigkeit sowie eine gesteigerte Bindungskapazität für humanes Fibrinogen, was auf eine verstärkte Adhäsionsfähigkeit hindeutet (Abbildung 1). Zusätzlich konnte im bakteriellen Überstand eine stark erhöhte Menge des bakteriellen Toxins alpha-Hämolytin bei diesen beiden Stämmen nachgewiesen werden, das menschliche Immunzellen schädigen kann (Abbildung 2). Die beiden infektiösen humanen Stämme ST398b und f unterscheiden sich damit sowohl in der Expression von Adhäsionsfaktoren als auch von immunmodulierenden Faktoren von den untersuchten porcinen und humanen Besiedelungsstämmen. Die beteiligten Proteine, die eine erfolgreiche Adaption an den Menschen ermöglichen, könnten somit als neue Zielstrukturen für antimikrobielle Substanzen fungieren. Um die erzielten Daten zu bestätigen, werden weitere Stämme untersucht werden.

Die hier vorgestellten Ergebnisse zeigen, dass die vergleichende Analyse von Stämmen humaner und tierischer Herkunft das Potenzial besitzt, spezielle Anpassungsmuster an den Menschen offenzulegen. Zudem wird deutlich, dass sowohl umfassende genetische als auch phänotypische Untersuchungen nötig sind, um eine genaue Charakterisierung einzelner *S. aureus*-Stämme zu gewährleisten.

Abbildung 2: Untersuchung der Toxin- freisetzung humaner und porciner ST398

Die Alpha-Hämolytin-Menge im bakteriellen Überstand wurde mit Hilfe eines Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) ermittelt. Die statistische Auswertung bezieht sich auf einen Vergleich zwischen dem jeweiligen humanen und porcinen ST398 (ST398a und b sowie ST398c und f).

Quelle: Schmidt et al.¹¹

FAZIT

Das beschriebene Forschungsprojekt des BfArM liefert neue Erkenntnisse zu zoonotischen MRSA. Unterschiede zeigen sich trotz identischen Genotyps des untersuchten *S. aureus*-Stammes ST398 in der Expression von Virulenzfaktoren in Abhängigkeit davon, ob der Stamm aus einer humanen Infektion oder aus einer porcinen beziehungsweise humanen Besiedelungsquelle isoliert wurde. Das Forschungsprojekt zeigt, dass der genetische Nachweis von Virulenzfaktoren nicht hinreichend ist, um die Gefährdung des Wirts abzubilden oder zu beurteilen. Phänotypische Untersuchungen der Expression von Virulenzfaktoren sind erforderlich, um die tatsächliche Gefährdung des Wirts durch die Invasion von MRSA zu beschreiben. Zudem besitzt eine Analyse der Virulenzfaktoren zoonotischer infektiöser Erreger im Vergleich zu Besiedelungserregern menschlichen und tierischen Ursprungs das Potenzial, als Grundlage für die Erkennung neuer Zielstrukturen und damit möglicher neuer Antibiotikastrategien zu fungieren.

NEUES IN KÜRZE

WARNHINWEIS AUF ATYPISCHE FEMUR-FRAKTUREN UNTER PROLIA® (DENOSUMAB) DURCH SWISSMEDIC

Am 30.10.2012 hat das Schweizerische Heilmittelinstitut (Swissmedic) im Rahmen der Marktüberwachung als neue Vorsichtsmaßnahme zu Prolia® (Denosumab) in der Indikation der postmenopausalen Osteoporose eine nationale Sicherheitsinformation für Ärzte (Direct Healthcare Professional Communication) publiziert. Darin wird folgende Empfehlung ausgesprochen: „Während der Behandlung mit Prolia® sollte den Patienten geraten werden, über neu auftretende oder ungewöhnliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen zu berichten. Patienten mit diesen Symptomen sollten auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden; der kontralaterale Femur sollte ebenfalls untersucht werden.“

Der Warnhinweis wird durch das sehr seltene Risiko einer atypischen Femurfraktur (AFF) begründet, das sich während der laufenden Verlängerungsphase der Zulassungsstudie (FREEDOM Trial) in einzelnen Fällen gezeigt hatte. Zu den AFF werden subtrochantäre oder proximale diaphysäre Frakturen gezählt, die ohne adäquates Trauma auftreten. Auch von anderen Substanzen, die langdauernd anti-resorptiven Einfluss auf den Knochenumbau nehmen und die osteoklastäre Funktion bremsen, wie zum Beispiel den Bisphosphonaten, sind AFF trotz radiologisch nachweisbarer Zunahme der Kortikalisstärke des proximalen Femurschaftes bekannt geworden. Insofern kann ein biologisch plausibler Mechanismus zurzeit nicht ausgeschlossen werden. Welche Schlussfolgerungen die EMA aus den AFF-Meldungen zu dem zentral in der EU zugelassenen monoklonalen Antikörper ziehen wird, ist noch nicht bekannt. Das Paul-Ehrlich-Institut bittet darum, Verdachtsfälle atypischer Femurfrakturen im Zusammenhang mit der Anwendung von Prolia® an die zuständigen Einrichtungen zu melden (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Paul-Ehrlich-Institut). Quelle: DHPC – Prolia® (Denosumab): Risiko atypischer Femurfrakturen – Neue Vorsichtsmaßnahmen, swissmedic, 30.10.2012; www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/02074/index.html?lang=d

EMA EMPFIEHLT NEUE RISIKOMINIMIERUNGSMASSNAHMEN FÜR DIE SPRÜHAPPLIKATION DER FIBRINKLEBER EVICEL® UND QUIXIL®

Nach Eingang mehrere Fallmeldungen von Luftembolien im Zusammenhang mit der Sprühapplikation von Fibrinklebern bei chirurgischen Eingriffen hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) ein Verfahren zur Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der Fibrinkleber Evicel® und Quixil® (sog. Artikel 20- bzw. Artikel-31-Verfahren) durchgeführt. Nach Begutachtung aller verfügbaren Daten kam der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA im November 2012 zu dem Schluss, dass zusätzliche risikomindernde Maßnahmen notwendig sind, um die Gefahr von Luftembolien bei der Anwendung dieser Produkte zu minimieren. Als kurzfristige Maßnahme wurde der Einsatz von CO₂ anstelle von Druckluft vorgeschrieben. Weiterhin ist eine Sprühanwendung bei endoskopischen Eingriffen nicht mehr zulässig beziehungsweise muss bei laparoskopischen Eingriffen ein Mindestabstand

von vier Zentimetern eingehalten werden. Langfristig muss der Zulassungsinhaber sicherstellen, dass der eingesetzte Applikator ein Überschreiten des vorgeschriebenen Drucks sicher verhindert.

Evicel® ist der einzige (seit 2008) zentral zugelassene Fibrinkleber in der EU, neben anderen Fibrinklebern ist Quixil® ein national zugelassenes Produkt desselben Zulassungsinhabers (Omrix biopharmaceuticals S.A.). Dieser hat inzwischen die freiwillige Marktrücknahme von Quixil® angekündigt.

Alle Empfehlungen sind den Fachkreisen am 7.12.2012 in Form eines Rote-Hand-Briefes mitgeteilt worden. Außerdem wird der Zulassungsinhaber für Evicel® zusätzliches Informationsmaterial versenden. Rote-Hand-Brief: www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/2012/ablage2012/2012-12-07-rhb-evicel.html?nn=3252534

FRANZÖSISCHE FALL-KONTROLL-STUDIE BESTÄTIGT SIGNAL FÜR NARKOLEPSIE NACH PANDEMRIX-IMPfung

In Frankreich wurde eine multizentrische Fall-Kontroll-Studie in Schlafzentren durchgeführt. Dabei wurden Verdachtsfälle von Narkolepsie aus jeder Altersgruppe rekrutiert, der untersuchte Zeitraum erstreckte sich vom 01.10.2009 bis 30.04.2011.

Es zeigte sich eine Assoziation zwischen dem Auftreten der Narkolepsie und der pandemischen Influenza-A/H1N1-Impfung mit Pandemrix (Odds Ratio [OR] 4,6; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 2,3–8,9). Die Stratifizierung nach Alter ergab sowohl eine Assoziation mit der Impfung bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen < 19 Jahren (OR 5,1; 95 %-KI: 2,1–12,3) als auch bei Erwachsenen ≥ 19 Jahren (OR 3,6; 95 %-KI: 1,3–10,3). Trotz gewisser Limitationen bezüglich der Auswahl der Kontrollgruppe bestätigt diese Studie das bereits in Schweden, Finnland und Irland gefundene Signal bei Kindern und Jugendlichen nun auch in einem großen mitteleuropäischen Land. Außerdem zeigen sich erstmals Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Narkolepsie auch bei Erwachsenen.

NEUES IN KÜRZE

SICHERERE ARZNEIMITTEL DURCH TRANSPARENZ UND INNOVATIVE STRUKTUREN BFARM-PEI-DIALOG-VERANSTALTUNG ZUM THEMA PHARMAKOVIGILANZ

Am 18. September 2012 fand im Wissenschaftszentrum Bonn die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) gemeinsam gestaltete Dialog-Veranstaltung mit dem Schwerpunkt „Pharmakovigilanz aktuell“ statt. Im Mittelpunkt standen die Konsequenzen und neuen Anforderungen sowohl für die Behörden als auch für die Industrie, die durch umfangreiche rechtliche Änderungen zur Arzneimittelsicherheit bedingt sind.

Die Neugestaltung der europäischen Pharmakovigilanzgesetzgebung – das sogenannte Pharmapaket – wurde im September 2010 durch das Europäische Parlament und im November 2010 vom Europäischen Rat angenommen. Die weitreichenden Änderungen betreffen unter anderem die EG-Verordnung 726/2004 und die EG-Richtlinie 2001/83. In europäischen Arbeitsgruppen sowie in öffentlichen Kommentierungsrunden im Juli 2012 wurde begonnen, diese Änderungen in der Zulassungs- und Postmarketingphase zu konkretisieren. Am 26.10.2012 erfolgte die Umsetzung in nationales Recht durch das Zweite Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften (16. AMG-Novelle). Weitere europäische Umsetzungen zur Stärkung der Transparenz und Kommunikation sowie der Pharmakovigilanz sind in Arbeit und werden folgen.

Der Präsident des BfArM, Prof. Walter Schwerdtfeger, begrüßte die Teilnehmer zu Beginn der Veranstaltung, der Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts, Prof. Klaus Cichutek, fasste am Ende der Veranstaltung wichtige Diskussionspunkte zusammen. Zu Beginn der Veranstaltung stellte Dr. Anne Dwenger vom Bundesministerium für Gesundheit die rechtlichen Neuerungen und deren prinzipielle Auswirkungen auf die verschiedenen Bereiche der Pharmakovigilanz vor. Aufgrund dieser gesetzlichen Veränderungen und den sich daraus ergebenden Anforderungen wird das BfArM die Abteilung Pharmakovigilanz neu strukturieren. Ausgehend von den aktuellen Methoden der Risikoüberwachung erläuterte die Abteilungsleiterin

Pharmakovigilanz, Prof. Birgitta Kütting, die Prozesse und Aufgaben der Abteilung Pharmakovigilanz unter der neuen Struktur. Sie betonte den Aufgabenzuwachs, der eine Stärkung dieses Bereichs notwendig macht, wie auch Prof. Walter Schwerdtfeger betonte. Schwerpunkte des Aufgabenportfolios werden neben der Steigerung von Effektivität und Effizienz durch ein alle Prozesse umfassendes Verfahrensmanagement das Angebot von pharmakoepidemiologischen Serviceleistungen, die Detektion von sicherheitsrelevanten Signalen, die Durchführung von Risikoabwehrverfahren und die Mitarbeit im Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz der Europäischen Arzneimittelagentur (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) und in anderen wichtigen Gremien sein.

Dabei betonte Frau Prof. Kütting, dass dem PRAC eine zentrale Bedeutung in der Gefahrenabwehr bei der Anwendung von Arzneimitteln zukommen wird. Im Vergleich zur Pharmacovigilance Working Party sind die Kompetenzen des PRAC durch die Bewertung des Risikos in Relation zum Nutzen erweitert. Die Aufgaben dieses Ausschusses erstrecken sich auf alle Aspekte des Risikomanagements in Verbindung mit der Anwendung von Humanarzneimitteln, einschließlich der Ermittlung, Bewertung, Minimierung und Kommunikation der Risiken von Nebenwirkungen. Durch die Veröffentlichung der Agenda vor den Sitzungen, der Diskussionszusammenfassungen nach den Sitzungen und der vollständigen PRAC-Empfehlungen zu einem Arzneimittel wird die Arbeit dieses Gremiums transparent sein und wichtige Informationen zur Arzneimittelsicherheit der Öffentlichkeit zur Verfügung stehen.

Der deutsche Vertreter im PRAC, Dr. Martin Huber, beschrieb die Strukturen und erklärte die Arbeitsweisen und Zielsetzungen dieses Komitees. Ein wesentliches Instrument der Signaldetektion ist die engmaschige Auswertung der europäischen Nebenwirkungsdatenbank der European Medicines Agency (EMA), der sogenannten EudraVigilance-Da-

tenbank, mit deren Hilfe ermittelt werden soll, ob es neue oder veränderte Risiken zu Arzneimitteln gibt und ob das Nutzen-Risiko-Verhältnis davon beeinflusst wird. Die Umsetzung und Verantwortlichkeiten u. a. der zuständigen Bundesoberbehörden beziehungsweise der EMA bezüglich dieses Instruments sind in Artikel 107h Buchst. c der EU-Verordnung 1084/2010, in § 62 Abs. 5 Nr. 3 und § 63c Abs. 5 des AMG und in der EU-Durchführungsverordnung 520/2012 der Kommission geregelt. Dr. Norbert Paeschke vom BfArM erläuterte diesen Rechtsrahmen und stellte die technische Lösung für die Mitgliedsstaaten sowie die nationale Umsetzung für Deutschland dar. Das Themenfeld Unbedenklichkeitsprüfungen nach der Zulassung (Post-authorisation safety studies, PASS) wurde durch Dr. Valerie Straßmann (BfArM) umfassend dargestellt und Ausführungen zu Artikel-107-Verfahren (Urgent Union Procedure) durch Dr. Axel Thiele (BfArM) rundeten die Ausführungen ab. Die Erfahrungen und Herausforderungen bei der Umsetzung der neuen gesetzlichen Regelungen für die pharmazeutische Industrie wurden in den anschließenden Vorträgen des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller (vfa), des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie (BPI) und des Bundesverbandes der Arzneimittel-Hersteller (BAH) dargestellt. Abschließend nutzten die Verbände die Podiumsdiskussion, um die für sie besonders relevanten Aspekte mit Kurzstatements zu beleuchten.

Parallel zur der Plenarveranstaltung fanden erstmalig vertiefende Workshops mit den Themenschwerpunkten „Pharmacovigilance System Master File“, „Periodic Safety Update Reports“ und „Individual Case Reporting“ statt, die reges Interesse bei den Teilnehmern fanden.

Die Folien der Vorträge und Workshops sowie weitere Informationen zur Veranstaltung sind unter www.bfarm.de/DE/BfArM/Termine_und_Veranstaltungen/Dialog_und_Sonstige/2012/120918-Dialog_BfArM-PEI.html im WEB-Informationsangebot des BfArM abrufbar.

NEUES IN KÜRZE

7. PHARMAKOVIGILANZ-TAG IM BFARM

STÄRKUNG DER PATIENTEN-BEHÖRDEN-KOMMUNIKATION

Am 15.11.2012 trafen sich Vertreter aus Universitäten, Behörden und Industrie zu einem wissenschaftlichen Austausch auf dem Gebiet der Arzneimitteltherapiesicherheit auf dem 7. Pharmakovigilanz-Tag im Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Bonn.

Der Pharmakovigilanz-Tag ist mittlerweile eine Veranstaltung mit siebenjähriger Tradition und zu einem festen Bestandteil in der pharmakologischen Kongresslandschaft geworden. Hervorgegangen ist er aus dem Netzwerk der Pharmakovigilanzzentren Jena, Weimar, Greifswald, Rostock, Wuppertal und München, die vom BfArM gefördert wurden.

Den besonderen Reiz dieses Kongresses macht insbesondere der wissenschaftliche Austausch auf dem Gebiet der Arzneimitteltherapiesicherheit zwischen Vertretern aus unterschiedlichen Bereichen wie Universität, Behörde und Industrie aus. Bei dieser Veranstaltung wurde schon beispielhaft die Brücke

zwischen reiner universitärer Wissenschaft und regulatorischer Tätigkeit geschlagen und hiermit ist ein wichtiges Forum für regulatorische Forschung entstanden.

Themenschwerpunkte waren Consumer Reporting, das heißt Meldungen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen direkt durch Patienten und Verbraucher, die Pharmakovigilanz bei vulnerablen Patientenpopulationen sowie als Themenschwerpunkt der freien Vorträge Nutzen und Risiken von Antikoagulantien.

Die im Juli dieses Jahres in Kraft getretene neue europäische Pharmakovigilanz-Gesetzgebung hat unter anderem zum Ziel, Patienten stärker als bisher einzubinden. So werden künftig Patienten in der Packungsbeilage explizit dazu aufgefordert, unerwünschte Arzneimittelwirkungen direkt ihrem Arzt, Apotheker oder den Bundesoberbehörden zu melden. Auch werden neu zugelassene Arzneimittel mit neuem Wirkstoff für den Verbraucher durch

ein schwarzes Symbol in der Packungsbeilage und dem Hinweis gekennzeichnet, dass dieses Arzneimittel der zusätzlichen Überwachung innerhalb der ersten zwei Jahre nach Zulassung unterliegt.

Vulnerable Personengruppen wie zum Beispiel Kinder, Schwangere, ältere Menschen und multimorbide Patienten sind in den meisten klinischen Studien nicht oder nur unzureichend berücksichtigt, sodass viele Fragen zur Sicherheit eines neuen Arzneimittels erst nach Zulassung und Markteinführung beantwortet werden können. Diese Personengruppen erfordern daher in der Pharmakovigilanz besondere Aufmerksamkeit.

Abstracts der Vorträge liegen der Printversion des Bulletins bei und sind auf der Webseite http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2012/4-2012_Abstract.htm?nn=3889286 abrufbar.

REZEPTFREIE H1-ANTIHISTAMINIKA DER ERSTEN GENERATION: VERMEIDUNG VON NEBENWIRKUNGEN BEI SÄUGLINGEN UND KLEINKINDERN

Aufgrund ihrer guten ZNS-Gängigkeit, die zur Blockade zentraler H1-Rezeptoren führt, haben H1-Antihistaminika der ersten Generation neben der antiallergischen Wirkung auch einen sedierenden und antiemetischen Effekt. Um diese sedierenden (Neben-)Wirkungen zu vermeiden, werden in der Therapie von allergischen Erkrankungen H1-Antihista-

minika der ersten Generation häufig durch H1-Antihistaminika der zweiten und dritten Generation ersetzt.

Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen beziehungsweise zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen stehen H1-Antihistaminika der ersten Generation wie Doxylamin, Diphenhydramin oder Dimenhydrinat auch zur Anwen-

dung bei Kindern rezeptfrei zur Verfügung. Da aber besonders bei Säuglingen und Kleinkindern die Gefahr des Auftretens von Nebenwirkungen wie paradoxen Reaktionen (Unruhe, Erregung, Angstzustände), anticholinergen Effekten (z. B. Dyspnoe bis zur Apnoe) oder die Gefahr der Überdosierung besteht, weist das BfArM darauf hin, dass H1-Antihista-

minika der ersten Generation strikt nach Packungsbeilage angewendet und insbesondere die empfohlene Dosis nicht überschritten werden soll.

Für eine bessere Quantifizierung des Risikos der H1-Antihistaminika der ersten Generation bittet das BfArM, beobachtete Nebenwirkungen insbesondere bei Kindern an die AkdÄ oder das BfArM zu melden.

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

23.11.2012 BEGRIPAL®: NEUE CHARGENFREIGABE NACH RÜCKRUF

30.10.2012 Als Maßnahme der Risikovorsorge hatte das PEI die Freigabe von vier Chargen des Grippeimpfstoffs Begripal® mit den Chargennummern 126201, 126102A, 126101, 126202A und einer Charge des Impfstoffs Fluad® mit der Chargennummer 128902 zurückgenommen. In den Produktionsvorstufen dieser Chargen waren Ausflockungen aufgefallen. Der Zulassungsinhaber Novartis Vaccines Vertriebs GmbH informierte in einem Rote-Hand-Brief über den vorsorglichen Rückruf dieser Chargen und das PEI hat dazu ein Frage- und Antwort-Dokument erstellt.
Inzwischen hat das PEI drei weitere Chargen des Impfstoffs Begripal® freigegeben.

[LINK](#)
[ZUM BEITRAG](#)

[LINK](#)
[ZUM BEITRAG](#)

15.11.2012 ULTRAVIST® (IOPROMID): CHARGENRÜCKRUF

Bayer Vital GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief über eine mögliche Verunreinigung von Primovist® 10 ml (als Ultravist®300 etikettiert) in der ausgelieferten Charge 22763A für den Artikel Ultravist®300 10x10 ml (PZN 3049076). Auslieferungszeitraum für diese Charge war vom 16.08. bis 07.11.2012. Deshalb werden vorsorglich alle Bestände dieser Charge zurückgerufen. Andere Chargen und Packungsgrößen sind nicht betroffen.

[LINK](#)
[ZUM BEITRAG](#)

30.10.2012 PARTUSISTEN® INTRAPARTAL (FENOTEROLHYDROBROMID): LIEFERENGPASS – AUSWEICHMÖGLICHKEIT PARTUSISTEN® INFUSIONSLÖSUNGSKONZENTRAT

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG informiert in einem Rote-Hand-Brief über eine Lieferunterbrechung bis voraussichtlich Anfang Dezember 2012. In Deutschland steht kein anderes Präparat mit identischer Zulassung zur Verfügung. Das Arzneimittel Partusisten® Infusionslösungskonzentrat kommt als Ausweichmöglichkeit in Betracht, da es denselben Wirkstoff enthält, allerdings in doppelt so hoher Konzentration (50 µg/ml statt 25 µg/ml). Alle sonstigen Bestandteile sind bei beiden Arzneimitteln identisch.

[LINK](#)
[ZUM BEITRAG](#)

25.10.2012 TOLPERISON: EINSCHRÄNKUNG DER INDIKATION

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) hat nach Abschluss des Revisionsverfahrens (europäisches Widerspruchsverfahren) seine bereits am 21.06.2012 abgegebene Empfehlung einer Beschränkung der Indikationen auf Spastizität (Muskelverkrampfung) nach Schlaganfällen bei erwachsenen Patienten bestätigt. Hintergrund sind die mangelnden Wirksamkeitsbelege für verschiedene in der EU beanspruchte Indikationen und das Risiko von allergischen Reaktionen. Ein Questions-and-Answers-Dokument der EMA wurde entsprechend aktualisiert.

[LINK](#)
[ZUM BEITRAG](#)

25.10.2012 VALDOXAN®/THYMANAX® (AGOMELATIN): RISIKO VON HEPATOTOXIZITÄT

Sevier Deutschland GmbH weist in einem Informationsbrief darauf hin, dass seit der Markteinführung 2009 über einige schwerwiegende Fälle von Hepatotoxizität bei mit Agomelatin behandelten Patienten, einschließlich sechs Fällen von Leberinsuffizienz, berichtet worden ist. Verschreibende Ärzte sollten Leberfunktionstests zu Beginn der Behandlung, nach ca. drei und sechs Wochen (Ende der Akutphase), nach zwölf und 24 Wochen (Ende der Erhaltungsphase) und danach weiterhin regelmäßig, nach einer Dosissteigerung in derselben Häufigkeit wie zu Beginn der Behandlung sowie wenn klinisch indiziert durchführen. Bei Anstieg der Transaminasen auf das Dreifache der Norm oder bei Auftreten anderer typischer Anzeichen einer Leberschädigung sollte Agomelatin sofort abgesetzt und abgeklärt werden. Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit bereits vorbestehenden Risikofaktoren für eine Leberschädigung oder bereits vor der Behandlung mit Agomelatin erhöhten Transaminasenwerten.

[LINK](#)
[ZUM BEITRAG](#)

16.10.2012 INFANRIX®HEXA UND INFANRIX®IPV+HIB: FREIWILLIGE CHARGENRÜCKRUF

11.10.2012 In einem Rote-Hand-Brief informiert GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG über die freiwillige Rücknahme von Chargen des Sechsfachimpfstoffs Infanrix®hexa, da die Möglichkeit einer mikrobiologischen Kontamination besteht. Betroffen sind die Chargen A21CB191C, A21CB193A, A21CB193B, A21CB193C und A21CB194A (Verfallsdatum Januar 2014).

Durch Parallelvertrieb ebenfalls vom Rückruf betroffen sind die Infanrix®hexa-Chargen A21CB187B (Emra-Med, Kohlpharma, Pharma Westen, Veron Pharma), A21CB337A (CC-Pharma) und A21CB187C (Pharma Westen, Emra-Med, Kohlpharma) sowie die Infanrix®IPV+ Hib-Chargen A20CA742A und A20CA743 des Parallelvertreibers ACA Müller ADAG Pharma AG.

[LINK](#)
[ZUM BEITRAG](#)

[LINK](#)
[ZUM BEITRAG](#)

04.10.2012 TYPHIM VI®: FREIWILLIGER CHARGENRÜCKRUF

26.09.2012 In einem Rote-Hand-Brief informiert Sanofi Pasteur MSD GmbH über die freiwillige Rücknahme der Chargen G0327-2 (Verfallsdatum 30.06.2013), G0529-1, G0531-2 und G0531-3 (alle Verfallsdatum 30.09.2013) des Typhus-Polysaccharid-Impfstoffs Typhim Vi®, da der Antigengehalt dieser Chargen möglicherweise geringer ist als erwartet. Es bestehen keine Sicherheitsbedenken für Personen, die mit Typhim Vi® aus einer der zurückgerufenen Chargen geimpft wurden. Eine Wiederholungsimpfung der betroffenen Personen zu einem früheren Zeitpunkt als im Normalfall erforderlich, wird nicht empfohlen. Ebenfalls zurückgerufen wurden die Chargen G0484-1 bis 10, H0048-1 bis 10, H0318-1 bis 10 des Parallelvertreibers EurimPharm.

[LINK](#)
[ZUM BEITRAG](#)

[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