

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 1 | März 2013

ARZNEIMITTEL IM BLICK

Hydroxyethylstärke (HES): Start eines europäischen Risikobewertungsverfahrens	3
Phosphatpuffer in Ophthalmika – Risiko für Hornhautkalkifizierungen	7
Mögliche Interaktion zwischen Vitamin-K-Antagonisten und der Goji-Beere – Risiko von INR-Erhöhung und schweren Blutungsereignissen	13
Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2011	18

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Neues Symbol für Arzneimittel unter zusätzlicher Überwachung	25
--	----

FORSCHUNG

Wie lässt sich das Risiko von Immunglobulin-assoziierten thromboembolischen Ereignissen verringern?	27
---	----

NEUES IN KÜRZE

Meldungen aus BfArM und PEI	30
-----------------------------	----

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	32
--	----

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

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

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

Das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Human- und Veterinär-impfstoffen sowie von 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>), 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

// Hydroxyethylstärke (HES): Start eines europäischen Risikobewertungsverfahrens //

J. KRAPPWEIS

C. DIESINGER

(BfArM)

Hydroxyethylstärke (HES)-haltige Arzneimittel sind kolloidale Volumenersatzmittel, die als Infusionslösungen hauptsächlich zur Therapie und Prophylaxe einer Hypovolämie und zur Volumensubstitution bei Schock angewendet werden. Im Jahr 2012 wurden die Ergebnisse von zwei neuen großen klinischen Studien (6S und CHEST) publiziert, die eine umfassende Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der Anwendung HES-haltiger Arzneimittel notwendig machte, da in den Studien eine HES-Anwendung im Vergleich mit der Anwendung kristalloider Infusionslösungen mit höheren Risiken verbunden war. In keiner der Studien ergab sich ein Überlebensvorteil für die Patienten der HES-Gruppe gegenüber den Patienten, die mit kristalloiden Infusionslösungen substituiert worden waren, während sich andererseits ein nephrotoxisches Risiko für HES-haltige Arzneimittel zeigte. Aufgrund dieser Ergebnisse initiierte Deutschland auf europäischer Ebene ein Risikoverfahren (Referral Procedure, Article 31 of Directive 2001/83/EC) zur grundlegenden Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von HES-haltigen Infusionslösungen. Bis eine abschließende Beurteilung und Entscheidung des europäischen Bewertungsverfahrens vorliegt, empfiehlt das BfArM, HES bei Patienten mit schwerer Sepsis nicht anzuwenden. Bei intensivmedizinischen Patienten sollten wegen des Risikosignals aus der CHEST-Studie kristalloide Lösungen gegenüber HES aus Gründen der Patientensicherheit bevorzugt angewendet werden, bis eine endgültige Evaluation aller vorliegenden Daten erfolgt ist.

HYDROXYETHYLSTÄRKE (HES)-HALTIGE ARZNEIMITTEL

HES-haltige Arzneimittel sind aus Wachsmaisstärke oder Kartoffelstärke hergestellte kolloidale Volumenersatzmittel, die in der Notfall- und Intensivmedizin zur Therapie und Prophylaxe eines Volumenmangels und bei Schock indiziert sind. HES-Lösungen werden intravenös angewendet, um den kolloidosmotischen Druck im Gefäßsystem bei Volumenmangel zu erhalten. HES wird aus Amylopektin-Hydrolysaten mittels Substitution von Hydroxyethylgruppen hergestellt. Dadurch wird eine rasche Spaltung des Polysaccharids durch die Alpha-Amylase im Serum verhindert und der Abbau sowie die Elimination von HES verzögert. Die verschiedenen HES-Präparate unterscheiden sich hauptsächlich durch den Substitutionsgrad und durch ihre mittlere Molekülmasse:

Generation	mittlere Molekülmasse	Substitutionsgrad
1.	450 kDa	0,7 (HES 450/0,7)
2.	200 kDa	0,5 (HES 200/0,5)
3.	130 kDa oder 70 kDa	0,4 oder 0,5 (HES 130/0,4; HES 70/0,5)

Tabelle: Mittlere Molekülmasse der unterschiedlichen HES-Generationen

HES wird durch die Alpha-Amylase im Serum gespalten und über die Niere ausgeschieden. Eine HES-Speicherung ist beim Menschen unter anderem in Leber, Milz, Niere, Lunge, Skelettmuskel, Lymphknoten und der Haut nachgewiesen worden. Die Speicherung in der Haut kann zu einem erheblichen, zum Teil über mehrere Jahre anhaltenden Juckreiz führen.

Im Jahr 2012 wurden die Ergebnisse von zwei großen klinischen Studien (6S-Studie mit 798, CHEST-Studie mit 6.651 Patienten) publiziert, die zeigten, dass die HES-Anwendung im Vergleich mit der Anwendung kristalloider Infusionslösungen mit höheren Risiken verbunden war. Dies ließ eine umfassende Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der Anwendung HES-haltiger Arzneimittel notwendig erscheinen.

DIE 6S-STUDIE

Die Sicherheit und Wirksamkeit von HES bei Patienten mit schwerer Sepsis wurde bislang nicht in größeren klinischen Studien untersucht, obwohl HES bei diesen Patienten häufig angewendet wird, um eine rasche und andauernde Kreislaufstabilisierung zu erreichen. Daher wurde von der skandinavischen 6S Trial Group und von der skandinavischen Critical Care Trials Group eine multizentrische, doppelt verblindete Parallelgruppenstudie bei Patienten mit schwerer Sepsis durchgeführt.¹ In dieser erfolgte die Flüssigkeitssubstitution nach einer 1:1-Randomisierung entweder mit HES 6 % 130/0,42 (Tetraspan®) oder mit Ringer-Acetat-Lösung in einer Dosis von bis zu 33 ml pro Kilogramm idealen Körpergewichts pro Tag. Der primäre Endpunkt war Tod oder terminale Niereninsuffizienz (Dialysepflicht) 90 Tage nach der Randomisierung. Insgesamt wurden 804 Patienten randomisiert, von denen vier Patienten ausgeschlossen wurden und zwei Patienten der HES-Gruppe nicht in die Datenanalyse eingingen, weil das Einverständnis zur Verwendung der Daten von den Patienten zurückgezogen worden war. Somit konnten die Daten von 398 Patienten in der HES-Gruppe und von 400 Patienten in der Ringer-Acetat-Gruppe in die Analyse einfließen.

Die Basischarakteristika der Interventionsgruppen vor Beginn der Behandlung waren ähnlich. Kumulativ erhielten die Patienten im Median 3.000 ml Infusionslösungen. Bei 77 Patienten wurden zusätzlich synthetische kolloidale Lösungen außerhalb des Studienprotokolls angewendet. Zwei Patienten der HES-Gruppe erhielten höhere HES-Tagesdosen als die maximal empfohlene Dosis von 50 ml/kg Körpergewicht/Tag.

In der HES-Gruppe waren 51 Prozent (201/398) der Patienten 90 Tage nach Randomisierung verstorben (primärer Endpunkt). Im Vergleich hierzu verstarben 43 Prozent (172/400) der Patienten der Ringer-Acetat-Gruppe, woraus sich ein Relatives Risiko (RR) von 1,17 mit einem 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) von 1,01–1,36; $p=0,03$ zuungunsten der HES-Gruppe ergab. Aus jeder Gruppe war jeweils ein Patient nach 90 Tagen dialysepflichtig. Innerhalb des 90-Tage-Zeitraums wurden 22 Prozent (87/398) der Patienten aus der HES-Gruppe mit einem Nierenersatzverfahren behandelt im Vergleich zu 16 Prozent (65/400) der Patienten aus der Ringer-Acetat-Gruppe (RR 1,35; 95 %-KI: 1,0–1,80; $p=0,04$). In der HES-Gruppe traten bei zehn Prozent (38/398) und in der Ringer-Acetat-Gruppe bei sechs Prozent (25/400) der Patienten eine schwere Blutung auf (RR 1,52; 95 %-KI: 0,94–2,48; $p=0,09$). Die Ergebnisse blieben nach Adjustierung für bekannte Risikofaktoren in multivariaten Analysen stabil. Die Kaplan-Meier-Analyse der Überlebenszeit zeigt, dass sich die Kurven etwa um den Tag 15 voneinander trennen.

DIE CHEST-STUDIE

Die im Oktober 2012 online publizierte CHEST (Crystalloid versus Hydroxyethyl Starch Trial)-Studie wurde durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit der HES (Voluven®)-Anwendung bei Patienten zu

überprüfen, die intensivmedizinisch behandelt worden waren.² Hierzu wurden in einer randomisierten, multizentrischen, verblindeten klinischen Studie annähernd 7.000 internistische oder chirurgische Intensivpatienten entweder mit HES 6 % (130/0,4) oder mit 0,9 % Natriumchloridlösung (NaCl) behandelt. Die Studie wurde an 32 Zentren in Australien und Neuseeland durchgeführt. Der primäre Endpunkt war die 90-Tage-Mortalität nach Randomisierung. Sekundäre Endpunkte waren Nierenversagen, Nierenersatztherapie sowie neu aufgetretene Organschäden. Zu den vorab geplanten Subgruppenanalysen gehörte unter anderem die gesonderte Auswertung der Sepsispatienten.

Von 19.275 Patienten erfüllten 6.651 die Einschlusskriterien. Der primäre Endpunkt konnte für 3.315 Patienten der HES-Gruppe und 3.336 Patienten der NaCl-Gruppe analysiert werden.

Hinsichtlich der 90-Tage-Mortalität zeigten sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Die Mortalität in der HES-Gruppe betrug 18 Prozent versus 17 Prozent in der NaCl-Gruppe (RR 1,06; $p=0,26$). Bedarf für eine Nierenersatztherapie bestand bei sieben Prozent der Patienten in der HES-Gruppe und 5,8 Prozent der Patienten in der Kontrollgruppe (RR 1,21; 95 %-KI: 1,00–1,45; $p=0,04$).

Posthoc-Analysen ergaben, dass das Serum-Kreatinin während der ersten sieben Tage nach Einschluss in die Studie in der HES-Gruppe signifikant höher und die ausgeschiedene Harnmenge signifikant geringer gewesen waren als in der NaCl-Gruppe ($p=0,004$ bzw. $p=0,003$).

Im Vergleich zur NaCl-Gruppe war die Inzidenz für neu aufgetretene Leberfunktionsstörungen in der HES-Gruppe signifikant höher (1,9 % vs. 1,2 %; RR 1,56; 95 %-KI: 1,03–2,36; $p=0,03$).

Die Nebenwirkungsrate in der HES-Gruppe war ebenfalls signifikant erhöht (5,3 % vs. 2,8 %, $p<0,001$; kein 95 %-KI angegeben). Erwartungsgemäß waren Pruritus und Exantheme die häufigsten Ereignisse. Unter den Sepsispatienten starben innerhalb des 90-Tage-Zeitraums 25,4 Prozent der mit HES behandelten Patienten und 23,7 Prozent der Patienten, die NaCl-Lösungen erhielten. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren nicht signifikant (RR 1,07; $p=0,38$; kein 95 %-KI angegeben).

Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Volumenersatztherapie mit HES-Präparaten den Ergebnissen der Studie zufolge keine Vorteile gegenüber einer Behandlung mit Natriumchloridlösungen hat, die Anwendung dieser Arzneimittel jedoch mit einer erhöhten Rate von Nierenersatztherapien assoziiert ist.

EUROPÄISCHES RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN ZU DEN ERGEBNISSEN DER STUDIEN

Hinweise darauf, dass HES-Präparate offenbar nephrotoxisch wirken können, zeigte bereits die VISEP (Volumen- und Insulintherapie bei schwerer Sepsis und septischem Schock)-Studie, die 2008 publiziert wurde.³ Die intensivmedizinisch behandelten Sepsispatienten, die mit einem HES-Produkt der zweiten Generation behandelt worden waren (10 % Hemohe[®] 200/0,5), hatten dosisabhängig ein signifikant erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen mit Dialysepflicht. Sie wiesen doppelt so viele Behandlungstage mit Nierenersatztherapie auf im Vergleich zu Patienten, die mit Ringerlaktatlösung behandelt worden waren. Die Mortalität war in den Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich. Aufgrund methodischer Unzulänglichkeiten der Studie waren einer Verallgemeinerung der Studienergebnisse Grenzen gesetzt. Die Ergebnisse der beiden neueren Studien bestätigen die Therapierisiken entsprechend der VISEP-Studie. Sie sind daher als starkes Signal für ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für eine Therapie kritisch kranker Patienten, insbesondere Sepsispatienten, mit HES anzusehen. In keiner der Studien ergab sich ein Überlebensvorteil für die Patienten der HES-Gruppe gegenüber Patienten, die mit kristalloiden Infusionslösungen substituiert worden waren, während sich andererseits eine Nephrotoxizität der HES zeigte.

Aufgrund dieser Ergebnisse initiierte Deutschland auf europäischer Ebene ein Risikoverfahren (Referral Procedure, Article 31 of Directive 2001/83/EC) zur grundlegenden Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von HES-Präparaten.⁴ Nach Überprüfung der vorliegenden Informationen wird entschieden, welche risikominimierenden Maßnahmen notwendig sind. Das Verfahren wurde im November 2012 gestartet; eine Entscheidung wird im Jahr 2013 erwartet.

VORLÄUFIGE EMPFEHLUNGEN

In einem kürzlich publizierten Konsensuspapier empfiehlt die European Society of Intensive Care Medicine, HES-Produkte mit einem Molekulargewicht ≥ 200 kDa und/oder einem Substitutionsgrad $> 0,4$ bei Patienten mit schwerer Sepsis und bei Patienten mit einem Risiko für akutes Nierenversagen nicht anzuwenden. Sechszehntiges HES 130/0,4 sollte außerhalb von klinischen Studien in dieser Patientenpopulation nicht angewendet werden.⁵

Die Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN) spricht aufgrund der aktuellen Daten die Empfehlung aus, bei internistischen Intensivpatienten auf die Gabe von HES im Rahmen der Flüssigkeitssubstitution zu verzichten.⁶

FAZIT

Bis eine Entscheidung aus dem europäischen Bewertungsverfahren vorliegt, empfiehlt das BfArM, HES bei Patienten mit schwerer Sepsis nicht anzuwenden.

Bei intensivmedizinischen Patienten sollten wegen des Risikosignals aus der CHEST-Studie aus Gründen der Patientensicherheit kristalloide Lösungen gegenüber HES bevorzugt angewendet werden, bis eine endgültige Evaluation aller vorliegenden Daten erfolgt ist.

REFERENZEN

1. Perner A et al.: Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012;367:124-134
2. Myburgh JA et al.: Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med.* 2012;367:1901-1911
3. Brunkhorst FM et al.: Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008;358:125-139
4. EMA: Review of hydroxyethyl-starch-containing solutions for infusion started. 29.11.2012, Doc Ref.: EMA/757392/2012; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Solutions_for_infusion_containing_hydroxyethyl_starch/Procedure_started/WC500135589.pdf
5. Reinhart K et al.: Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2012;38:368-383
6. DGIIN: Pressemitteilung der DGIIN zur Behandlung von Intensivpatienten mit Hydroxyethylstärke (HES). 24.10.2012; <http://www.dgiin.de/presse/pressemitteilungen/ansicht/artikel/pressemitteilung-der-dgiin-zur-behandlung-von-intensivpatienten-mit-hydroxyethylstaerke-hes.html>

// Phosphatpuffer in Ophthalmika – Risiko für Hornhautkalzifizierungen //

A. BLUMBERG

(BfArM)

Phosphatpuffer werden in vielen ophthalmologischen Präparaten zur Einstellung des pH-Wertes verwendet. Die Anwendung von phosphatpufferhaltigen Augenmedikamenten bei Patienten mit ausgeprägten Schädigungen der Hornhautoberfläche kann zu Hornhautkalzifizierungen durch die Ausfällung von Kalziumphosphat führen. Ausgehend von Einzelfallberichten wurden phosphathaltige Ophthalmika 2011/2012 im europäischen Rahmen einer Nutzen-Risiko-Bewertung unterzogen.

HINTERGRUND

2008 wurden dem BfArM zwei Einzelfallberichte zu Patienten übermittelt, die unter häufiger Anwendung von phosphatpufferhaltigen Ophthalmika Kalkplatten der Hornhaut entwickelt hatten. Ausgehend von diesen Fällen wurden Recherchen zu den in Deutschland zugelassenen phosphatpufferhaltigen Augentropfen und damit assoziierten Nebenwirkungen durchgeführt und Vorschläge für die Risikominimierung erarbeitet. Die Thematik wurde anschließend auf europäischer Ebene umfangreich diskutiert, um ein europäisch harmonisiertes Vorgehen zu erreichen. Hersteller von relevanten ophthalmologischen Präparaten in der EU waren anhand einer Fragenliste aufgefordert, umfangreiche Angaben zu ihren Arzneimitteln zu machen. Eine Arbeitsgruppe des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat die Daten bewertet und zu den Ergebnissen und Schlussfolgerungen im Dezember 2012 ein Questions and Answers Paper publiziert.¹

PATHOGENESE DER HORNHAUTKALZIFIZIERUNGEN

Phosphathaltige Augenpräparate können bei stärkerer Schädigung des Hornhautepithels mit dem im Hornhautstroma vorhandenen Kalzium reagieren und zur Ausfällung von Kalziumphosphat führen. Entscheidend für die Kalzifizierung scheint das Ausmaß des Hornhautepithelschadens zu sein. Systemerkrankungen scheinen dagegen keine Rolle zu spielen.² Weitere Einflussfaktoren wie zum Beispiel der pH-Wert und die Tonizität werden diskutiert.³ Die Rolle der Phosphatkonzentration ist unklar, da bei Vorhandensein beider Komponenten (Kalzium und Phosphat) prinzipiell eine Ausfällung möglich ist. Allerdings enthält auch die Tränenflüssigkeit Phosphat. Die Konzentration wird in der Literatur mit 1,45 mmol/l angegeben.^{3,4} Es sind keine Berichte bekannt, die Kalzifizierungen bei dieser physiologischen Phosphatkonzentration beschreiben. Ein höheres Risiko bei höheren Phosphatkonzentrationen erscheint daher plausibel.

PHOSPHATPUFFERHALTIGE OPHTHALMIKA IN DEUTSCHLAND UND DER EU

Phosphatpuffer sind in ophthalmologischen Präparaten weit verbreitet, sie werden in vielen Augentropfen und Augengelen zur pH-Einstellung verwendet. Diese Puffer sind als Hilfsstoffe deklariert und müssen zwar der Art, nicht aber der Menge nach in den Produktinformationen (Fach- und Gebrauchsinformationen) der Arzneimittel aufgeführt werden.

Deutschland

In Deutschland gibt es derzeit 569 verkehrsfähige Ophthalmika, davon 478 Augentropfen, 50 Augensalben und 34 Augengele.⁵ 213 der 569 Präparate enthalten Phosphatpuffer, davon 205 Augentropfen

und acht Augengele. Die Bandbreite der Präparate ist umfangreich. Insbesondere in der Gruppe der Antiglaukomatosa sind viele Präparate mit Phosphat gepuffert und innerhalb dieser Gruppe insbesondere Timolol-Präparate (und andere Betablocker) sowie die Prostaglandinanaloga Latanoprost, Bimatoprost und Tafluprost (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1:
Anzahl phosphatpuffer-
haltiger Arzneimittel nach
Wirkstoffen

(Nennung der fünf Wirkstoffe mit den meisten phosphatpufferhaltigen Arzneimitteln)

Wirkstoff	Anzahl der phosphatpufferhaltigen Arzneimittel
Timolol	79
Latanoprost	53
Hypromellose	11
Natriumcromoglycat	11
Tetryzolin	11

Der Phosphatpuffergehalt differiert je nach Arzneimittel und Wirkstoff erheblich und liegt zwischen 2,8 mmol/l (Carbomerpräparat) und 153 mmol/l (Clonidinpräparat). Einen Überblick über Phosphatpufferkonzentrationen (Minimum, Maximum) in Deutschland zugelassener Arzneimittel (nach Wirkstoffen) bietet die nachfolgende Tabelle.

Tabelle 2:
Minimale und maximale
Phosphatpufferkonzentra-
tionen (mmol/l) ophthal-
mologischer Präparate nach
Wirkstoffen
zusammengefasst

Quelle: Arzneimittelinformationssystem AMIS, Stand 2/2013

Wirkstoff	Phosphatpufferkonzentration (mmol/l)	
	Minimum	Maximum
Bimatoprost	10,00	10,00
Carbomer/ Carbomer 940	2,79	2,79
Carteololhydrochlorid	5,35	5,35
Clonidinhydrochlorid	129,94	153,49
Dapiprazolhydrochlorid	46,07	48,58
Dexamethason	14,09	14,09
Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium	26,53	47,39
Dexpanthenol	17,39	17,39
Epinastinhydrochlorid	50,00	50,00
Fluorescein-Natrium	29,29	29,29
Fluorometholon	12,16	20,06
Gentamicinsulfat	42,36	68,08
Hypromellose	19,37	19,37
Latanoprost	46,57	66,73
Levobunololhydrochlorid	19,98	20,01
Levocabastinhydrochlorid	99,99	99,99
Natriumcromoglycat	20,37	43,56
Olopatadinhydrochlorid	35,18	35,18
Povidon	67,87	67,87
Tafluprost	12,82	12,82
Tetryzolinhydrochlorid	20,48	25,29
Timololmaleat	66,68	147,37
Tropicamid	134,47	134,47

EU

Im Rahmen der Bearbeitung des Themas auf EU-Ebene (Evaluierung der Daten durch die Arbeitsgruppe des CHMP) wurden 655 Augentropfenpräparate bewertet, von denen 236 (36 %) Phosphatpuffer enthielten. Der Gehalt an Phosphatpuffer variierte, wie für Deutschland bereits dargestellt, sehr stark. Die Daten basieren auf Firmenangaben und nicht – wie die Angaben für Deutschland – auf einer zentralen Datenbank. Es ist davon auszugehen, dass die Daten keinen vollständigen Überblick über alle in der EU verfügbaren Augentropfen geben.

PHOSPHATHALTIGE OPHTHALMIKA UND HORNHAUTKALZIFIZIERUNGEN – KLINISCHE UND PRÄKLINISCHE DATEN

Präklinische Daten

Zwei Artikel von Schrage et al. beschreiben die Bildung von Hornhautkalzifizierungen nach Anwendung von phosphathaltigen Lösungen im Tiermodell: Die Autoren publizierten 2001 eine Studie an Kaninchen, deren Augen nach einer Alkaliverätzung mit einer isotonischen Phosphatlösung (Isogutt®) oder einer Salzlösung gespült wurden. In der mit Phosphatlösung behandelten Gruppe kam es frühzeitig zu Hornhautulzerationen und -kalzifizierungen, in der Vergleichsgruppe zu ähnlichen Ulzerationen, jedoch ohne Kalzifizierung.⁶ In einer anderen Studie wurde gezeigt, dass es nach mechanischer Entfernung des Epithels bei Kaninchenhornhäuten und nachfolgender Anwendung von Hyaluronsäurepräparaten mit Phosphatpuffer zu Kalzifizierungen des Wundbereiches kommt. Diese traten nicht auf, wenn Hyaluronsäurepräparate mit Citratpuffer verwendet worden waren.⁷

Klinische Daten/Literatur

Ein Zusammenhang zwischen der Anwendung phosphathaltiger Augenpräparate und irreversiblen cornealen Kalzifikationen bei Patienten mit ausgeprägten Schädigungen der Hornhautoberfläche wurde in mehreren Publikationen beschrieben:

Auw-Hädrich et al. berichteten 2008 von einer Patientin mit chronischer Blepharitis und konjunktivaler Überwachsung der Cornea (Pannus). Histologisch zeigten der Pannus und das corneale Epithel Kalkablagerungen. Die Autoren vermuteten, dass diese Kalzifizierungen durch phosphathaltige Augentropfen in Verbindung mit der Blepharitis begünstigt wurden.⁸

Bernauer et al. beschrieben 2006 fünf Patienten mit cornealen Kalzifizierungen, die ausgeprägte Schädigungen der Hornhautoberfläche aufwiesen (z. B. schwere Keratoconjunctivitis sicca, komplette Erosio) und in hoher Frequenz hyaluronsäurehaltige Tränenersatzmittel anwendeten. Die Kalzifizierungen traten innerhalb eines Zeitraumes von fünf Tagen bis zu zwei Wochen auf. Bei allen Patienten war eine Hornhauttransplantation zur visuellen Rehabilitation erforderlich.⁹

In einer weiteren Arbeit berichteten die Autoren 2007 über ihre Bestimmung des Phosphatgehalts verschiedener Antiglaukomatosa und stellten dar, dass die Ursache der Kalzifizierung die Bildung von schwerlöslichen Kristallen ist. Üblicherweise bestanden derartige Kalkablagerungen in der Hornhaut aus Kalziumphosphathydroxylapatit $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$.⁴

Huige et al. berichteten 1991 über acht Fälle mit stromalen Kalziumphosphatpräzipitaten. Diese traten bei Patienten mit Epitheldefekten auf, die eine kombinierte Lokaltherapie mit einem phosphathaltigen Steroid- (z. B. Dexamethasonphosphat oder Prednisolonphosphat) und einem Betablockerpräparat (Timolol) erhielten. Die Kalzifizierungen entwickelten sich in den meisten Fällen innerhalb weniger Wochen (zwei bis acht Wochen).¹⁰

Auch andere Autoren beobachteten Hornhautkalzifizierungen unter der Therapie mit phosphathaltigen Steroidpräparaten bei Patienten mit epithelialen Hornhautschädigungen: Rao et al. berichteten 1995 über eine Patientin mit ausgeprägten Hornhautproblemen (starke Keratoconjunktivitis sicca, beginnende corneale Einschmelzung), die im Zeitverlauf zweimal bandförmige Hornhautkalzifizierungen unter Behandlung mit phosphathaltigen Steroidpräparaten (Prednisolonphosphat, Betamethasonphosphat) sowie weiteren Ophthalmika entwickelte. Die kalzifizierten Areale traten innerhalb von 72 Stunden nach Therapiebeginn auf.¹¹

Taravella et al. publizierten 1994 fünf Fälle, bei denen sich sehr rasch Kalziumablagerungen in der Hornhaut nach Anwendung von Steroidphosphatpräparaten entwickelten.² Sie stellten die Hypothese auf, dass andere, parallel verwendete pufferhaltige Ophthalmika zu den Kalzifizierungen beigetragen haben.

Lake et al. (2008) beobachteten sechs Patienten mit persistierenden Epitheldefekten unterschiedlicher Genese über einen Zeitraum von 18 Monaten. Alle Patienten erhielten eine Lokaltherapie mit konservierungsmittelfreien, phosphathaltigen Ophthalmika und entwickelten tiefe Hornhautkalzifizierungen innerhalb eines Zeitraumes zwischen sieben Tagen und fünf Monaten.¹²

In einer retrospektiven Analyse untersuchten Kompa et al. (2006) den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von cornealen Kalzifizierungen nach Verätzungen und der Anwendung von phosphatpufferhaltigen Lokaltherapeutika.¹³ Die Autoren analysierten die Daten von 179 Patienten, die im Zeitraum von 1941 bis 2000 in Aachen behandelt worden waren. Eingeschlossen wurden die Patienten nur, wenn weder die zur Verätzung führende Substanz Kalzium noch die initial angewendete Spüllösung Phosphat enthielten (betrif 152 Augen). Von 63 Augen, die mit phosphatpufferhaltigen Ophthalmika behandelt worden waren, entwickelten 49,2 Prozent (31 Augen) Hornhautkalzifizierungen, von den mit phosphatpufferfreien Augentropfen behandelten 89 Augen dagegen nur 25,8 Prozent (23 Augen). Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass die Anwendung von phosphathaltigen Ophthalmika nach Verätzungen das Risiko für corneale Kalzifizierungen verdoppelt.

Auch Schrage et al. führten 2005 eine retrospektive Analyse von Verätzungsfällen durch (176 Augen von 98 Patienten). Sie kommen zu dem Ergebnis, dass eine einmalige Spülung mit phosphathaltigen Lösungen nach Verätzungen keine Kalzifizierungen bewirkt, diese jedoch mit der längerfristigen Anwendung von phosphatpufferhaltigen Augentropfen nach Verätzungen assoziiert sind.¹⁴

Klinische Daten/Nebenwirkungsberichte

Deutschland

In der nationalen Datenbank für unerwünschte Arzneimittelwirkungen des BfArM sind insgesamt 38 Berichte für phosphatpufferhaltige Ophthalmika unter dem Begriff „Corneal disorders“ erfasst (Stand 2/2013). Diese Berichte betreffen verschiedene Hornhautreaktionen/-erkrankungen, zum Beispiel Hornhautläsion, Hornhautödem, Keratitis, corneale Ablagerungen, Xerophthalmie und Keratopathie. In acht der 38 Fälle werden corneale Kalzifizierungen/corneale Ablagerungen berichtet. Bei drei der acht Fälle ist eine Bewertung aufgrund unzureichender Datenlage nicht möglich.

Für die übrigen fünf Fälle (vier Spontanberichte, ein Bericht aus der Literatur) ergibt die Auswertung der vorliegenden Einzelfalldarstellungen einen möglichen Zusammenhang zwischen der cornealen Kalzifizierung/cornealen Ablagerung und der Anwendung der phosphatpufferhaltigen Ophthalmika.

Zusammenfassend ergeben sich für diese fünf Fälle folgende Informationen:

- in allen Fällen bestanden prädisponierende Hornhautstörungen/-schädigungen: Zustand nach photorefraktiver Keratektomie, Hornhautulkus, Hornhauterosio, Keratoplastik bei Hornhautverdünnung, konjunktivale Überwachung der Cornea und Blepharitis
- Patientenalter zwischen 36 und 73 Jahren, keine pädiatrischen Patienten
- Therapiedauer variierte von zwei Wochen bis zu mehreren Monaten
- die Applikationsfrequenz der Ophthalmika lag zwischen viertelstündlich und zweimal täglich.

Für einen Patienten, der ausgeprägte Kalkplatten der Hornhaut entwickelte, wurden dem BfArM Fotos übermittelt (siehe Abbildung).

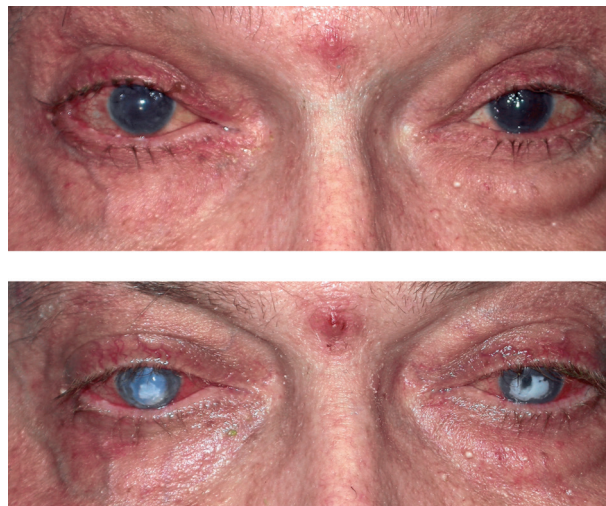


Abbildung:
Hornhautbefund vor und nach ca. 14-tägiger hochfrequenter Anwendung von Artelac®-Augentropfen (phosphatpufferhaltig) mit Bildung von Hornhautkalkplatten beidseits

Quelle: Dr. med. Martin Dörner

EU

Wie bereits erwähnt, wurden die Hersteller von relevanten ophthalmologischen Präparaten in Europa aufgefordert, Angaben zu ihren Ophthalmika zusammenzustellen. Gefragt waren dabei auch vorliegende Nebenwirkungsmeldungen zu Hornhautkalkifizierungen unter phosphatpufferhaltigen Präparaten. Die Datenauswertung ergab insgesamt 117 Berichte. Diese umfassen auch Literaturberichte; bei einigen Meldungen handelt es sich um Duplikate.¹ In der überwiegenden Mehrheit der von den Firmen übermittelten Fälle bestand eine schwerwiegende Schädigung der Hornhautoberfläche.

REFERENZEN

1. Pressemitteilung der EMA vom 13.12.2012: Questions and answers on the use of phosphates in eye drops. Doc Ref.: EMA/CHMP/753373/2012; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/12/WC500136247.pdf
2. Taravella MJ et al.: Calcific band keratopathy associated with the use of topical steroid-phosphate preparations. Arch Ophthalmol. 1994;112: 608-613
3. Bernauer W et al.: Phosphate in ophthalmologischen Präparaten. Ophthalmologie. 2006;103:416-417
4. Bernauer W et al.: Phosphate concentrations in antiglaucoma medication. Klin Monbl Augenheilkd. 2007;224:249-251
5. Arzneimittelinformationssystem/AMIS, Stand 2/2013
6. Schrage NF et al.: Phosphate buffer in alkali eye burns as an inducer of experimental corneal calcification. Burns. 2001;27:459-464
7. Schrage NF et al.: Changing the composition of buffered eye-drops prevents undesired side effects. Br J Ophthalmol. 2010;94:1519-1522
8. Auw-Hädrich C et al.: Calcinosi conjunctivae bei chronischer Blepharitis. Klin Monbl Augenheilkd. 2008;225:101-102
9. Bernauer W et al.: Corneal calcification following intensified treatment with sodium hyaluronate artificial tears. Br J Ophthalmol. 2006;90:285-288
10. Huige WMM et al.: Unusual deposits in the superficial corneal stroma following combined use of topical corticosteroid and beta-blocking medication. Doc Ophthalmol. 1991;78:169-175
11. Rao G et al.: Rapid onset bilateral calcific band keratopathy associated with phosphate-containing steroid eye drops. Eur J Implant Ref Surg. 1995;7:251-252
12. Lake D et al.: Deep corneal calcification associated with preservative-free eyedrops and persistent epithelial defects. Cornea. 2008;27:292-296
13. Kompa S et al.: Corneal calcification after chemical eye burns caused by eye drops containing phosphate buffer. Burns. 2006;32:744-747
14. Schrage NF et al.: Relationship of eye burns with calcifications of the cornea? Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2005;243:780-784

FAZIT UND AUSBLICK

Phosphatpuffer sind ein in Ophthalmologika häufig verwendetes Puffersystem. Phosphatpufferhaltige Präparate werden millionenfach angewendet, ohne dass unerwünschte Reaktionen auftreten. Bei Patienten mit signifikanten Schädigungen der Hornhautoberfläche (z. B. ausgeprägter Erosio, Hornhautulkus) kann es jedoch in sehr seltenen Fällen zur Bildung von Kalziumphosphatkristallen kommen, die als Kalkablagerungen in der Hornhaut imponieren. Diese Hornhautkalzifizierungen stellen für den Patienten ein schwerwiegendes Ereignis dar, in dessen Folge eine Keratoplastik zur visuellen Rehabilitation erforderlich sein kann. Eine kritische Phosphatschwelle, ab der Ausfällungen auftreten, ist derzeit nicht bekannt. Es ist davon auszugehen, dass es oberhalb der physiologischen Phosphatkonzentration der Tränenflüssigkeit (1,45 mmol/l) zu derartigen Kristallbildungen kommen kann. Ein Zusammenhang zwischen der Höhe der Phosphatkonzentration sowie der Applikationshäufigkeit und dem Auftreten der Kalzifizierungen ist wahrscheinlich; eindeutige Daten hierzu fehlen aber. Die Konzentration der Phosphatpuffer ist in den Produktinformationen der Arzneimittel nicht angegeben. Entsprechend der arzneimittelrechtlichen Vorgaben müssen Hilfsstoffe – hierzu zählen auch die Phosphatpuffer – nur der Art, aber nicht der Menge nach in den Produktinformationen aufgeführt werden.

Beim Vorhandensein von Phosphat in ophthalmologischen Lokaltheraeutika dürfte prinzipiell das dargestellte Risiko für Hornhautkalzifizierungen bestehen. Dies betrifft neben den phosphatpufferhaltigen Präparaten auch solche Ophthalmika, die Phosphat als Bestandteil des Wirkstoffes enthalten (z. B. Prednisolonphosphat, Betamethasonphosphat)^{2,11} sowie Tränenersatzmittel, die nicht als Arzneimittel, sondern als Medizinprodukte vertrieben werden.

Die Pathogenese der Kalzifizierungen ist nicht genau geklärt, ein multifaktorielles Geschehen wird angenommen. Neben einer ausgeprägten Schädigung der Hornhaut und dem Vorhandensein von Phosphat konnten bisher keine eindeutigen Risikofaktoren identifiziert werden. Untersuchungen von Kompa et al. zeigen, dass Hornhautkalzifizierungen nach Verätzungen auch ohne Anwendung von phosphathaltigen Ophthalmika auftreten, allerdings mit deutlich geringerer Wahrscheinlichkeit.¹³ Auf der Grundlage der verfügbaren Daten scheint es unwahrscheinlich, dass phosphathaltige Ophthalmika auch bei Patienten mit intakter Hornhaut Kalzifizierungen auslösen können.

Eine Bewertung phosphatpufferhaltiger Ophthalmika auf europäischer Ebene hat ein eindeutig positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für diese Arzneimittel ergeben. Phosphatpuffer können als sichere Puffersysteme in der Ophthalmologie angesehen werden, ein Verzicht auf diese Puffersysteme ist nicht erforderlich. Dem sehr seltenen Risiko von Hornhautkalzifizierungen bei entsprechend prädisponierten Patienten sollte aber durch entsprechende Hinweise in den Produktinformationen Rechnung getragen werden.¹ Es wurde daher empfohlen, die sogenannte Excipients Guideline, die EU-weit gültige Hinweise zu Hilfsstoffen enthält, entsprechend zu ergänzen. Die Überarbeitung dieser Guideline wird voraussichtlich noch einige Zeit in Anspruch nehmen. Die Aufnahme in die nationale Hilfsstoffliste (sogenannte Besonderheitenliste) ist erfolgt.

Der EU-weit harmonisierte Hinweis soll über das mögliche Risiko informieren, ohne weitere Handlungsempfehlungen zu geben. Nach Ansicht der Autorin sollten jedoch bei Patienten mit massiven Hornhautschädigungen phosphatfreie Präparate zur Anwendung kommen, sofern solche Alternativen zur Verfügung stehen.

// Mögliche Interaktion zwischen Vitamin-K-Antagonisten und der Goji-Beere – Risiko von INR-Erhöhung und schweren Blutungsereignissen //

I.FLÜGGE

(BfArM)

Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon und Warfarin sind weit verbreitete Arzneimittel zur Hemmung der Blutgerinnung. Die Einstellung auf diese Arzneimittel muss für jeden Patienten individuell erfolgen und wird durch zahlreiche mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sowie mit Nahrungsmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln erschwert. Im Folgenden werden Verdachtsfälle einer möglichen Wechselwirkung zwischen Vitamin-K-Antagonisten und Goji-Beeren vorgestellt.

Vitamin-K-Antagonisten und ihre Wechselwirkungen

Vitamin-K-Antagonisten sind stark wirksame Gerinnungshemmer, die auch unter dem Synonym Cumarine bekannt sind und die ihre Wirkung durch Blockade der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase vermitteln.¹ In Deutschland sind zurzeit die Wirkstoffe Phenprocoumon (z. B. Marcumar®) und Warfarin (z. B. Coumadin®) zugelassen. Die Einstellung der Patienten auf die Vitamin-K-Antagonisten muss individuell erfolgen und kann mit Problemen der Compliance der behandelten Patienten einhergehen. Die Behandlung erfordert eine regelmäßige Überwachung der Gerinnungsneigung des Blutes. Die dauerhafte Stabilisierung der Blutgerinnung im therapeutischen Bereich kann dabei durch viele Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln erschwert werden.² Daneben sind Interaktionen mit Nahrungsmitteln sowie mit Nahrungsergänzungsmitteln möglich. Diese Mittel können die Wirkung der Vitamin-K-Antagonisten auf die Blutgerinnung auf unterschiedliche Weise abschwächen oder verstärken.³ Zahlreiche Wechselwirkungen wurden bereits in die Produktinformationen aufgenommen:

Kurzer (unvollständiger) Auszug aus einer Fachinformation zu phenprocoumonhaltigen Arzneimitteln:

Wirkungsverstärkung von Phenprocoumon und erhöhte Blutungsgefahr bestehen bei gleichzeitiger Anwendung von:

- Thrombozytenaggregationshemmern (z. B. Acetylsalicylsäure) oder Arzneimitteln, die zu Mukosachäden im Magen-Darm-Trakt führen, z. B. nicht steroidale Antiphlogistika
- anderen Antikoagulanzen: unfractioniertes Heparin, niedermolekulare Heparine oder Heparinoide
- Allopurinol
- Antiarrhythmika: Amiodaron, Chinidin, Propafenon
- Methoxsalen (früher Ammoidin)
- bestimmten Antibiotika: Aminoglykoside, Chloramphenicol, Tetracycline, Trimethoprim-Sulfamethoxazol und andere Sulfonamide, Cloxacillin, Makrolide, N-Methylthiotetrazol-Cephalosporine und andere Cephalosporine (Cefazolin, Cefpodoximproxetil, Cefotaxim, Ceftibuten)
- Disulfiram
- Fibraten

- Imidazolderivaten
- Triazolderivaten
- Analgetika und/oder Antirheumatika: Leflunomid, Phenylbutazon und Analoga, Piroxicam, selektive Coxibe, Acetylsalicylsäure,
- Tramadol
- Methyltestosteron und anderen anabolen Steroiden
- Schilddrüsenhormonen
- Zytostatika: Capecitabin
- Tamoxifen
- trizyklischen Antidepressiva
- selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI)
- anderen Substraten der CYP2C9- und CYP3A4-Cytochrome
- Zotepin
- Fibrinolytika

Wirkungsabschwächung von Phenprocoumon besteht bei gleichzeitiger oder vorheriger Anwendung von:

- | | |
|------------------------------------|----------------------------------|
| – Azathioprin | – Barbituraten |
| – Carbamazepin | – Colestyramin |
| – Digitalis-Herzglykosiden | – Diuretika |
| – Corticosteroiden | – Gluthetimid (Aminogluthetimid) |
| – Griseofulvin | – 6-Mercaptopurin |
| – Rifampicin | – Metformin |
| – Thiouracil | – Vitamin-K-haltigen Präparaten |
| – johanniskrauthaltigen Präparaten | |

Eine weitere mögliche Wechselwirkung steht im Zusammenhang mit der Einnahme von Goji-Beeren. Dabei traten bei Patienten unter Vitamin-K-Antagonisten, die Goji-Beeren zu sich nahmen, INR-Erhöhungen und Blutungen auf.

Bei 90 Prozent der kommerziell verfügbaren Goji-Beeren handelt es sich um Früchte von *Lycium barbarum* aus der Familie der Nachtschattengewächse.⁵ Die Beeren finden seit Langem Verwendung in der

chinesischen Küche sowie in der traditionellen chinesischen Medizin – aufgrund der ihnen zugesagten heilenden und die Gesundheit unterstützenden Kräfte, wie Stärkung des Immunsystems, des Herzens, Senkung der Blutfettwerte und Hemmung des Alterungsprozesses.⁶

Mit diesen Argumenten werden sie auch in Europa zunehmend vermarktet, zum Beispiel als Tabletten, Tee, Saft oder in Marmelade.



Abbildung 1:
Reife Goji-Beeren
Quelle: Sten Porse



Abbildung 2:
Getrocknete Goji-Beeren

Quelle: KENPEI

Durch diese zunehmende Verbreitung in der Bevölkerung könnte sich auch das Risiko für potenzielle Wechselwirkungen wie zum Beispiel bei Patienten, die mit den Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, erhöhen.

SPONTANBERICHTE AUS DER LITERATUR UND DER BFARM-UAW-DATENBANK

Fallbericht 1 (Lam et al.)⁷

Dieser Bericht beschreibt eine 61-jährige chinesische Frau, die seit 1997 stabil auf Warfarin eingestellt war. Neben Vorhofflimmern litt sie an Hypertonie, Hypercholesterinämie und Trikuspidalinsuffizienz. Zusätzlich zum Warfarin nahm sie einmal täglich Benazepril 40 mg, Atenolol 25 mg, Digoxin 0,25 mg und Fluvastatin 20 mg ein. Bei einer wöchentlichen Erhaltungsdosis von 18 bis 19 mg Warfarin war die INR dieser Patientin stabil im therapeutischen Bereich (2,0 bis 3,0). Es gab keine Anzeichen von Blutungen, Ekchymosen oder Thromboembolien. Nach Angaben der Patientin rauchte sie nicht und trank keinen Alkohol. Im Juli 2000 wurde bei der monatlichen Routineuntersuchung eine INR von 4,1 festgestellt, nachdem der Wert im Vormonat noch bei 2,5 gelegen hatte. Blutungen oder Ekchymosen wurden nicht diagnostiziert. Die Patientin berichtete, dass sie seit einigen Tagen drei- bis viermal täglich eine Tasse konzentrierten Tees aus der Goji-Beere trinke. Darüber hinaus gäbe es weder Veränderungen ihrer Medikation noch ihrer Ess- und Lebensgewohnheiten. Sie wurde angehalten, den Tee abzusetzen. Die Warfarindosis wurde für einen Tag ausgesetzt und dann mit einer niedrigeren wöchentlichen Dosis von 16 mg für zehn Tage und 18 mg für die folgenden zwei Wochen neu gestartet, um anschließend wieder mit 19 mg fortzufahren. Die daraufhin ermittelten INR-Werte lagen zwischen 2,0 und 2,5.

Fallbericht 2 (Leung et al.)⁸

Eine 80-jährige chinesische Frau mit einem Schlaganfall in der Vorgeschichte war auf eine wöchentliche Warfarindosis von 15,5 bis 16,0 mg eingestellt. Die regelmäßig ermittelten INR-Werte lagen zwischen 2,05 und 3,56. Die Patientin litt an Vorhofflimmern, Diabetes und Hypertonie und erhielt zusätzlich zu Warfarin Nifedipin 40 mg, Glibenclamid 5 mg und Metformin 500 mg zweimal täglich sowie Lorazepam 0,5 mg zur Nacht. Im Mai 2005 wurde bei einer Untersuchung eine INR-Erhöhung auf 4,97 festgestellt. Nach Angaben der Patientin hatte sie zwei Tage zuvor etwa drei Tassen und am Folgetag zwei Tassen Tee aus Goji-Beeren zu sich genommen. Durch eine Unterbrechung der Warfarintherapie für zwei Tage und eine anschließende reduzierte wöchentliche Dosis von 14 mg wurde die INR für zwei Monate stabilisiert. Im Juli 2005 wurde eine erneute Erhöhung der INR-Werte auf 3,86 diagnostiziert. Die Patientin berichtete wiederum, einen Tag zuvor Tee aus Goji-Beeren (vier Tassen) getrunken zu haben. Daraufhin wurde die Warfaringabe erneut unterbrochen und nach zwei Tagen mit 14 mg wöchentlich neu begonnen. Die Patientin wurde angehalten, den Tee zu meiden, und die INR-Werte blieben für die folgenden sechs Monate ohne Dosisanpassung stabil. Andere Ursachen, wie die Einnahme anderer Arzneimittel

REFERENZEN

1. Wehling M (Hrsg.): Klinische Pharmakologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2005: S. 105 ff
2. Bruhn HD et al.: Hämostaseologie für die Praxis: Sicher durch den klinischen Alltag. Schattauer GmbH, Stuttgart 2011: S. 185 ff
3. Nutescu EA et al.: Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. Expert Opin Drug Saf. 2006;5(3):433-451
4. Thomé OW: Flora von Deutschland, Österreich und der Schweiz. Gera 1885
5. Nahrungsergänzungsmittel – eine Produktübersicht von A-Z – Goji. Verbraucherzentrale Sachsen e.V. Stand März 2013; <http://www.verbraucherzentrale-sachsen.de/Nahrungsergaenzungsmittel-eine-Produktuebersicht-von-A-Z-16>
6. Alasalvar C et al.: Dried fruits. Phytochemicals and Health Effects. John Wiley & Sons, Hoboken (New Jersey) 2013: 133-144
7. Lam AY et al.: Possible interaction between warfarin and Lycium barbarum. Ann Pharmacother. 2001;35:1199-1201
8. Leung H et al.: Warfarin overdose due to the possible effects of Lycium barbarum. Food Chem Toxicol. 2008;46:1860-1862
9. Rivera CA et al.: Probable interaction between Lycium barbarum (goji) and warfarin. Pharmacotherapy. 2012;32(3): e50-53
10. BfArM-Fallnummer: DE-BfArM-12117421
11. Heimark LD et al.: The mechanism of interaction between amiodarone and warfarin in human. Clin Pharmacol Ther. 1992; 51:398-407
12. O'Reilly RA et al.: Mechanisms of the stereoselective interaction between miconazole and racemic warfarin in human subjects. Clin Pharmacol Ther. 1992;51:656-667
13. Miners JO et al.: Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. Br J Clin Pharmacol. 1998;45(6):525-538

(z. B. Antibiotika, freiverkäufliche Husten- und Erkältungsmedikamente, Vitamine) oder weitere Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten, wurden ausgeschlossen.

Fallbericht 3 (Rivera et al.)⁹

Bei dem dritten in der Literatur berichteten Fall handelt es sich um eine 71-jährige ecuadorianisch-amerikanische Frau, welche wegen Ekchymosen, Nasenbluten und Hämatochezie stationär behandelt wurde. Bei dieser Patientin wurde eine Prothrombinzeit von ≥ 120 Sekunden bestimmt.

Die Patientin wurde zur Thromboseprophylaxe nach einer Knieoperation seit etwa drei Monaten mit Warfarin behandelt. Dabei wurde die Patientin für die ersten 15 Tage auf 1,5 mg Warfarin einmal täglich eingestellt. Während dieser Zeit lagen ihre INR-Werte zwischen 1,7 und 2,4. Zum Zeitpunkt der Entlassung wurde die Dosis auf 3 mg täglich erhöht. Sie berichtete, nach ihrer Entlassung acht Wochen lang weiterhin 3 mg Warfarin täglich eingenommen zu haben. Weder ein Besuch bei einem Arzt, noch eine zusätzliche INR-Bestimmung hatten in diesem Zeitraum stattgefunden. Die Patientin litt an Hypertonie, Diabetes, Asthma und Arthritis. Sie nahm regelmäßig Ezetimib 10 mg, Lisinopril 20 mg, Alprazolam 0,5 mg und Diphenhydramin 50 mg einmal täglich und Famotidin 20 mg und Meclozin 12,5 mg zweimal täglich ein. Die Einnahme von Antibiotika, Vitaminen oder anderen freiverkäuflichen Arzneimitteln während der letzten Monate wurde von ihr verneint. Sie gab an, nicht zu trinken oder zu rauchen und keine Änderungen ihres Ess- und Lebensstiles vorgenommen zu haben, bis auf das Trinken eines Goji-Beeren-Saftes 30 ml zweimal täglich seit etwa vier Tagen vor der oben beschriebenen Krankenhauseinweisung. Beim Auftreten von Nasen-, Haut- und Rektalblutungen setzte sie diesen unverzüglich ab. Die Warfaringabe wurde aufgrund der vermuteten Wechselwirkung abgesetzt und die Patientin aufgrund ihrer stark erhöhten INR-Werte mit 5 mg Vitamin K behandelt. Am zweiten und dritten Tag des Krankenhausaufenthaltes wurde die Patientin mit 10 mg Vitamin K behandelt. Die INR-Werte sanken daraufhin bis auf 2,6 ab.

Fallbericht 4 (UAW-Datenbank des BfArM)¹⁰

Es handelt sich um einen 77-jährigen Mann aus Deutschland, der schon seit vielen Jahren stabil auf Marcumar® eingestellt war. Nach täglichem Verzehr von 30 bis 50 Goji-Beeren über zwei bis drei Monate wurde er mit lebensbedrohlichen großflächigen Hautblutungen und mehreren Zentimeter großen Hämatomen in ein Krankenhaus eingeliefert. Auch hier wurde von ärztlicher Seite eine wahrscheinliche Wechselwirkung zwischen dem Vitamin-K-Antagonisten und der Goji-Beere angenommen.

**Abbildung 3:****Illustration Lycium barbarum**Quelle: Otto Wilhelm Thomé⁴ und www.BioLib.de

14. Health Canada: Warfarin interactions with drugs, natural health and food products. Stand März 2013; <http://www.healthycanadians.gc.ca/health-sante/medicine-medicament/warfarin-eng.php>

15. EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) - Draft agenda of meeting 29-31 October 2012; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Agenda/2012/10/WC500134431.pdf

MÖGLICHE MECHANISMEN DER VERSTÄRKUNG DER VITAMIN-K-WIRKUNG

Der Mechanismus dieser möglichen Wechselwirkung ist bislang noch nicht bekannt.

Die Autoren des dritten Fallberichts diskutieren einen möglichen Zusammenhang mit der Blockierung eines der Cytochrom-P450-Enzyme, speziell des CYP2C9, durch die Inhaltsstoffe der Goji-Beere.⁹ Die Inhibition des CYP2C9-Enzymes als Ursache für Wechselwirkungen ist bereits bei der Komedikation von Warfarin mit zum Beispiel Amiodaron¹¹ und Miconazol¹² bekannt und kann zu einer Verstärkung der gerinnungshemmenden Wirkung führen.^{9, 11–13}

Die Autoren des ersten Fallberichtes vermuten eher einen anderen Mechanismus der Wechselwirkung, wie zum Beispiel eine Interaktion mit P-Glykoproteinen, Absorption oder eine antikoagulatorische Wirkung der Beeren selbst.⁷ Mittels In-vitro-Analysen mit menschlichen Lebermikrosomen ermittelten sie eine Blockierung des S-Warfarin-Metabolismus durch die Hinzugabe des Goji-Beeren-Tees. Die Blockierung war jedoch gering und die ermittelte Dissoziationskonstante von 3,4 mg/ml lässt bezweifeln, dass die zur Blockade der Cytochrome-P450-Enzyme notwendigen Konzentrationen in vivo erreicht werden können.⁷

Weitere Untersuchungen zur Ermittlung des pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Mechanismus dieser möglichen Wechselwirkung sind daher notwendig.

In den Produktinformationen der Vitamin-K-Antagonisten der kanadischen Gesundheitsbehörde ist die Wechselwirkung mit Goji-Beeren bereits gelistet und eine Warnung diesbezüglich erfolgt:

To date, there is evidence that the following herbal, vitamin and mineral products may change levels of warfarin in the bloodstream or may directly affect blood clotting on their own:
– *Lycium barbarum* – also known as Chinese Wolfberry, Di Gu Pi, Goji Berry, Gou Qi Zi.¹⁴

Nach Anregung des BfArM diskutiert der PRAC im Zuge eines Signalverfahrens zurzeit über die Aufnahme dieser möglichen Wechselwirkung in die Produktinformationen der Vitamin-K-Antagonisten.¹⁵

FAZIT

Ärzte und Patienten sollten sich der Möglichkeit einer Wechselwirkung von Vitamin-K-Antagonisten mit der Goji-Beere bewusst sein. Entsprechende Fälle könnten sich durch die zunehmende Verwendung dieser Beeren häufen. Dabei sollte insbesondere auf die zunehmende Verbreitung von Zubereitungen aus Goji-Beeren, wie zum Beispiel Tees, Marmeladen etc., in Deutschland geachtet werden. Patienten, die Vitamin-K-Antagonisten einnehmen, sollten Zubereitungen, die Goji-Beeren enthalten, vermeiden.

Zur Ursachenabklärung bei plötzlicher INR-Erhöhung sollte unbedingt in der Anamnese nach dem Verzehr von Goji-Beeren wie zum Beispiel Tee oder Marmeladen gefragt werden.

Entsprechende Spontanberichte bitten wir der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) oder dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu melden.

// Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2011 //

D. MENTZER

B. KELLER-
STANISLAWSKI

(PEI)

Impfungen sind eine effektive Maßnahme zur Erhaltung der Gesundheit aller Bevölkerungsgruppen, die jährlich bei Millionen von Menschen durchgeführt werden. In den letzten Jahren ist in vielen Ländern, unter anderem auch in Deutschland, eine wachsende Sorge hinsichtlich realer und vermeintlicher Risiken von Impfungen zu beobachten. Impfstoffe sind, wie alle anderen wirksamen Arzneimittel auch, nicht völlig frei von Nebenwirkungen. Um mögliche neue Arzneimittelrisiken zeitnah erkennen zu können, ist es besonders wichtig, Verdachtsfälle von Impfkomplicationen zu melden und zu erfassen. Im Folgenden wird eine Übersicht der im Jahr 2011 gemeldeten Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/ Impfkomplicationen sowie ihre Bewertung vorgestellt.

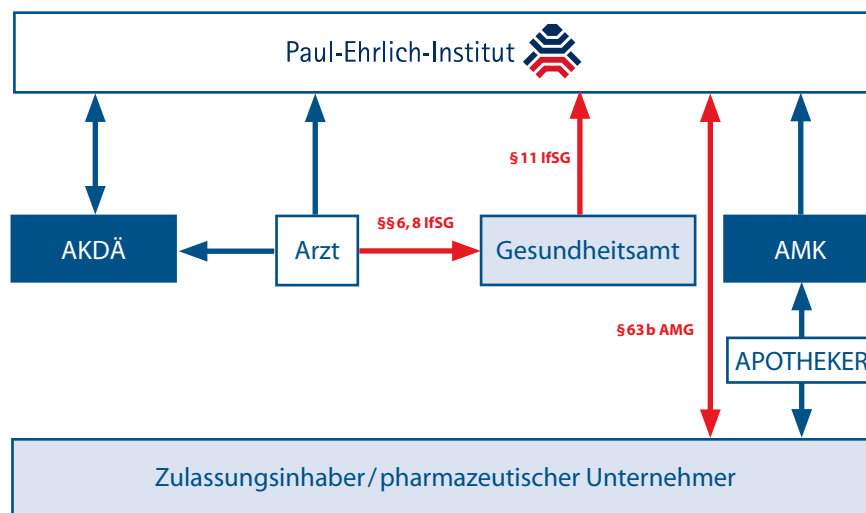
MELDEPFLICHTEN

Der Inhaber der Zulassung beziehungsweise der pharmazeutische Unternehmer (PU) hat nach § 63 b Arzneimittelgesetz (AMG) eine Meldeverpflichtung von Nebenwirkungen gegenüber der Bundesoberbehörde (für Impfstoffe das Paul-Ehrlich-Institut, PEI). Ärzte und Apotheker haben standesrechtliche Verpflichtungen zur Meldung eines Verdachts einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) gegenüber der jeweiligen Arzneimittelkommission, die entsprechend der Zuständigkeit mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) beziehungsweise mit dem PEI Informationen zu UAW austauschen. Darüber hinaus besteht nach § 6 Abs. 1 Nr. 3 Infektionsschutzgesetz (IfSG) eine namentliche Meldeverpflichtung für Ärzte und Heilpraktiker an das örtliche Gesundheitsamt, wenn ein Verdacht vorliegt, dass nach einer Impfung auftretende Krankheitserscheinungen in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung stehen könnten und die gesundheitliche Schädigung das übliche Ausmaß einer Impfreaktion überschreitet (Impfkomplicationen).

Die Gesundheitsämter sind nach § 11 Abs. 2 IfSG verpflichtet, die gemeldeten Verdachtsfälle unverzüglich der zuständigen Landesbehörde und dem PEI in pseudonymisierter Form zu melden (Abbildung 1).

Abbildung 1:
Meldeverpflichtungen von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen; rot: gesetzliche Meldeverpflichtungen

AkdÄ: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; AMK: Arzneimittelkommission der Apotheker; AMG: Arzneimittelgesetz; IfSG: Infektionsschutzgesetz



METHODIK DER BEWERTUNG

Es wurden alle Meldungen eines Verdachts einer Nebenwirkung/Impfkomplikation, die dem PEI im Jahr 2011 berichtet worden waren, ausgewertet. Verdachtsmeldungen zu pandemischen Influenza-A/H1N1-Impfstoffen wurden auch noch 2011 an das PEI berichtet und in die Auswertung einbezogen. Die Gesamtzahl der Einzelmeldungen kann die Zahl der Verdachtsfälle übersteigen, da der gleiche Verdachtsfall von mehr als einer Quelle gemeldet werden kann (beispielsweise Meldung durch Gesundheitsamt und gleichzeitig durch den Zulassungsinhaber).

Abbildung 2:
Zahl der im Jahr 2011
erfolgten Meldungen von
Impfkomplikationen durch
die Gesundheitsämter
(n=360)



genannte ursächliche Zusammenhang einer Nebenwirkung/Impfkomplikation mit dem verabreichten Impfstoff wird im PEI nach den Kriterien der WHO von „gesichert“ bis „nicht zu beurteilen“ bewertet. Dieses Vorgehen wurde bereits an anderer Stelle ausführlich beschrieben.¹ Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Kriterien der WHO wenig spezifisch sind. Daher ist die Bewertung eines ursächlichen Zusammenhanges immer auch mit einer gewissen Unsicherheit verbunden. Ferner sollte berücksichtigt werden, dass die Bewertung des ursächlichen Zusammenhangs durch das PEI immer nur auf der Information gemäß der Aktenlage beruht, die zum Zeitpunkt der Analyse vorliegt.

Da auch Ereignisse gemeldet wurden, die weit vor dem Beobachtungszeitraum 2011 lagen, wurde auf eine Kalkulation einer Meldderate verzichtet.

Die Berechnung der prozentualen Anteile einzelner Reaktionen an der Gesamtzahl gemeldeter Reaktionen kann genutzt werden, um Änderungen des Nebenwirkungsprofils eines Impfstoffs zu erkennen. Diese wurden für die im Jahr 2011 gemeldeten Fälle ermittelt und mit dem Profil aus dem Zeitraum von 2000 bis einschließlich 2010 verglichen.

	gesamt	Kinder < 2 Jahre	Kinder 2–5 Jahre	Kinder 6–11 Jahre	Kinder 12–17 Jahre	Erwachsene 18–59 Jahre	Erwachsene ≥ 60 Jahre
Fälle (gesamt)**	1.778	484	124	112	126	629	248
schwerwiegende Fälle	1.217 (68,3 %)	371 (76,7 %)	84 (67,7 %)	74 (66,1 %)	95 (75,4 %)	382 (60,7 %)	156 (62,9 %)
Alter (Median)	19 Jahre	0,6 Jahre	3 Jahre	9 Jahre	14 Jahre	40 Jahre	70 Jahre
weiblich	55,4 %	46,3 %	39,5 %	42,9 %	81 %	64,1 %	54,8 %
männlich	42,2 %	50,2 %	58,9 %	54,5 %	19 %	34,5 %	45,2 %
Geschlecht unbekannt	2,4 %	3,5 %	1,6 %	2,6 %	0	1,4 %	0
Todesfälle	7 (0,4 %)	4 (0,8 %)	0	0	0	1 (0,2 %)	2 (0,8 %)
bleibender Schaden	44 (2,5 %)	2 (0,4 %)	4 (3,2 %)	5 (4,5 %)	8 (2,5 %)	23 (3,7 %)	0
Allgemeinzustand verbessert*	97 (5,5 %)	21 (4,3 %)	3 (2,4 %)	1 (2,4 %)	4 (3,2 %)	46 (7,3 %)	20 (8,1 %)
wiederhergestellt	864 (48,6 %)	307 (63,4 %)	68 (54,8 %)	65 (58 %)	69 (54,8 %)	254 (40,4 %)	88 (35,5 %)
nicht wiederhergestellt*	378 (21,3 %)	73 (15,1 %)	20 (16,1 %)	21 (18,8 %)	12 (9,5 %)	171 (27,2 %)	72 (29 %)
unbekannt	387 (21,8 %)	77 (15,9 %)	29 (23,4 %)	20 (17,9 %)	33 (26,2 %)	134 (21,3 %)	66 (26,6 %)

Tabelle 1:
Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen/Impfkomplikationen an das PEI im Jahr 2011 nach Altersgruppen

* Zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht wiederhergestellt, ** 55 Fälle ohne Angaben zum Alter

AUSWERTUNG

Im Jahr 2011 erhielt das PEI insgesamt 1.778 Einzelfallmeldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen/Impfkomplikationen. Dabei ist zu beachten, dass bei 443 Meldungen das Impfdatum vor dem 1.1.2011 lag. Bei 364 Meldungen lag das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation vor dem 1.1.2011 und bei 135 Meldungen waren das Impfdatum und/oder das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation unbekannt. Eine Übersicht der Meldungen ist in Tabelle 1 dargestellt.

58 Meldungen bezogen sich auf den pandemischen H1N1-Impfstoff Pandemrix®, zwei Meldungen auf den nicht adjuvantierten, monovalenten H1N1-Impfstoff von CSL Behring und bei einer Meldung wurde der Handelsname des pandemischen Impfstoffes nicht genannt.

62 Meldungen betrafen den in Deutschland erstmals zugelassenen, saisonalen, auf Zellkultur und nicht in Hühnereiern gezüchteten Grippeimpfstoff Preflucel®. Die Mehrzahl der Meldungen beschrieben Überempfindlichkeitsreaktionen. Preflucel® wurde daraufhin im Oktober 2011 vom Zulassungsinhaber

eigenverantwortlich vom Markt genommen und kann nach verbesserter Herstellung und eingehender Bewertung durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) zukünftig wieder in Verkehr gebracht werden.²

MELDUNGEN DER GESUNDHEITSÄMTER NACH DEM INFektionSSCHUTZGESETZ

360 der 1.778 Meldungen (20,4 %) wurden über die Gesundheitsämter mitgeteilt. Die Zahl der Verdachtsfälle je Bundesland ist in Abbildung 2 (Seite 19) dargestellt. Es zeigen sich bundesweit deutliche Unterschiede in der relativen Melderate bezogen auf die Einwohnerzahl je Bundesland (z. B. Berlin mit ca. einer Meldung auf 3,4 Millionen Einwohner und Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen mit jeweils ca. einer Meldung auf 70.000 Einwohner). Insgesamt ist die Rate von Meldungen nach dem IfSG in den neuen Bundesländern höher als in den alten Bundesländern.

BEWERTUNG DES MÖGLICHEN URSÄCHLICHEN ZUSAMMENHANGS ZWISCHEN UNERWÜNSCHTER REAKTION UND IMPFUNG

In keinem der 1.778 Verdachtsfälle wurde der ursächliche Zusammenhang zwischen der unerwünschten Reaktion und dem Impfstoff vom PEI nach den Kriterien der WHO als „gesichert“ beurteilt. Bei 4,4 Prozent der Fälle wurde der Kausalzusammenhang als „wahrscheinlich“, bei 46,3 Prozent als „möglich“ und bei 20,1 Prozent als „unwahrscheinlich“ bewertet. In 29,2 Prozent der Fälle war keine abschließende Beurteilung möglich, da die Informationen unvollständig waren.

MELDUNGEN ÜBER TÖDLICHE VERLÄUFE VON VERDACHTSFÄLLEN EINER NEBENWIRKUNG/IMPfKOMPLIKATION

Das PEI erhielt sechs Meldungen, bei denen über einen tödlichen Ausgang berichtet wurde. Drei Berichte bezogen sich auf Säuglinge, die mit Sechsfachimpfstoff und Pneumokokken-Konjugatimpfstoff geimpft worden waren, und drei Berichte auf Erwachsene im Alter von 21, 63 und 90 Jahren, die FSME- und Tetanusimpfung, pandemische H1N1- oder saisonale Grippeimpfung erhalten hatten. Das PEI hat den ursächlichen Zusammenhang zwischen der jeweiligen Impfung und dem tödlichen Ereignis in allen Fällen als „unwahrscheinlich“ bewertet, da andere Ursachen beziehungsweise koinzidente Erkrankungen mit hoher Wahrscheinlichkeit den Tod verursacht hatten. Dies waren Pneumokokkenmeningitis durch Serotyp 8, SIDS (Sudden Infant Death Syndrome) bei bestehenden Risikofaktoren, interstitielle Pneumonie, akute Myokarditis bei Anorexia nervosa, Myokardinfarkt bei chronischer Niereninsuffizienz sowie dekompensierte Herzinsuffizienz und Pneumonie.

Eine Frau wurde ca. eine Woche vor dem Beginn der Schwangerschaft mit pandemischem H1N1-Impfstoff (Pandemrix®) geimpft. In der 13. Schwangerschaftswoche wurde ein Aneenzephalus festgestellt und ein Abort eingeleitet.

MELDUNGEN MIT BLEIBENDEM SCHADEN NACH IMPFUNG

In 44 Fällen (19 Kinder und Jugendliche, 24 Erwachsene und eine Meldung ohne Altersangabe) wurde über einen bleibenden Schaden nach Impfung berichtet. In 13 Fällen wurde der ursächliche Zusammenhang zwischen der Impfung und den unerwünschten Ereignissen vom PEI als möglich bewertet. Ein Patient entwickelte eine Hautnekrose mit Muskelatrophie am Oberarm nach Impfung mit dem pandemischen H1N1-Impfstoff Pandemrix®. In einem Fall wurde über einen Abszess mit Narbenbildung berichtet. Bei elf Kindern und Jugendlichen wurde über eine Narkolepsie nach pandemischer H1N1-Impfung

Tabelle 2:
Auflistung der am häufigsten
gemeldeten unerwünschten
Reaktionen aus dem Jahr
2011

* Anteil (in Prozent) an der Gesamtzahl der im Jahr 2011 gemeldeten Reaktionen (n=8.626)

** Kodierung der berichteten Reaktionen erfolgt nach MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) auf der „Preferred Term“-Ebene

Anzahl der gemeldeten Reaktionen	Prozent aller Reaktionen*	gemeldete Reaktion**
374	4,0	Fieber
169	2,0	Kopfschmerz
166	1,9	lokale Reaktion
132	1,5	Ermüdung
125	1,4	Schmerz in einer Extremität
117	1,4	Erbrechen
114	1,3	Übelkeit
104	1,2	Schwindelgefühl
95	1,1	Fieberkrampf
89	1,0	Asthenie
88	1,0	Ausschlag
86	1,0	Konvulsion
85	1,0	Parästhesie
81	0,9	Schüttelfrost
79	0,9	Diarrhö
75	0,9	Überempfindlichkeit
74	0,9	Dyspnoe
73	0,8	Arthralgie
65	0,8	Schmerz
60	0,7	Pruritus
59	0,7	Myalgie
59	0,7	Blässe
58	0,7	peripheres Ödem
56	0,6	Hypoästhesie
55	0,6	Urtikaria
53	0,6	Unwohlsein
48	0,6	Husten
46	0,5	Schwellung
42	0,5	Synkope
41	0,5	Kreislaufkollaps

(Pandemrix®) berichtet.

Eine Assoziation zwischen Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen und der Impfung mit Pandemrix® ist inzwischen in mehreren Studien gezeigt worden (siehe Kapitel „Zusammenfassende Bewertung“).

Dem PEI wurden außerdem sechs Fälle einer Narkolepsie nach Pandemrix® bei Personen mitgeteilt, die älter als 19 Jahre waren. Ob auch bei Erwachsenen eine Assoziation zwischen der Entwicklung einer Narkolepsie und H1N1-Impfung (Pandemrix®) besteht, ist derzeit unklar und Gegenstand weiterer Untersuchungen. Daher hat das PEI den ursächlichen Zusammenhang zunächst als „nicht beurteilbar“ klassifiziert.

In 19 Fällen konnte wegen lückenhafter Information der ursächliche Zusammenhang zwischen Impfung und dem unerwünschten Ereignis nicht ausreichend beurteilt werden.

Ein bestimmtes Muster der unerwünschten Reaktionen oder Häufungen zu einem bestimmten Impfstoff konnten nicht identifiziert werden.

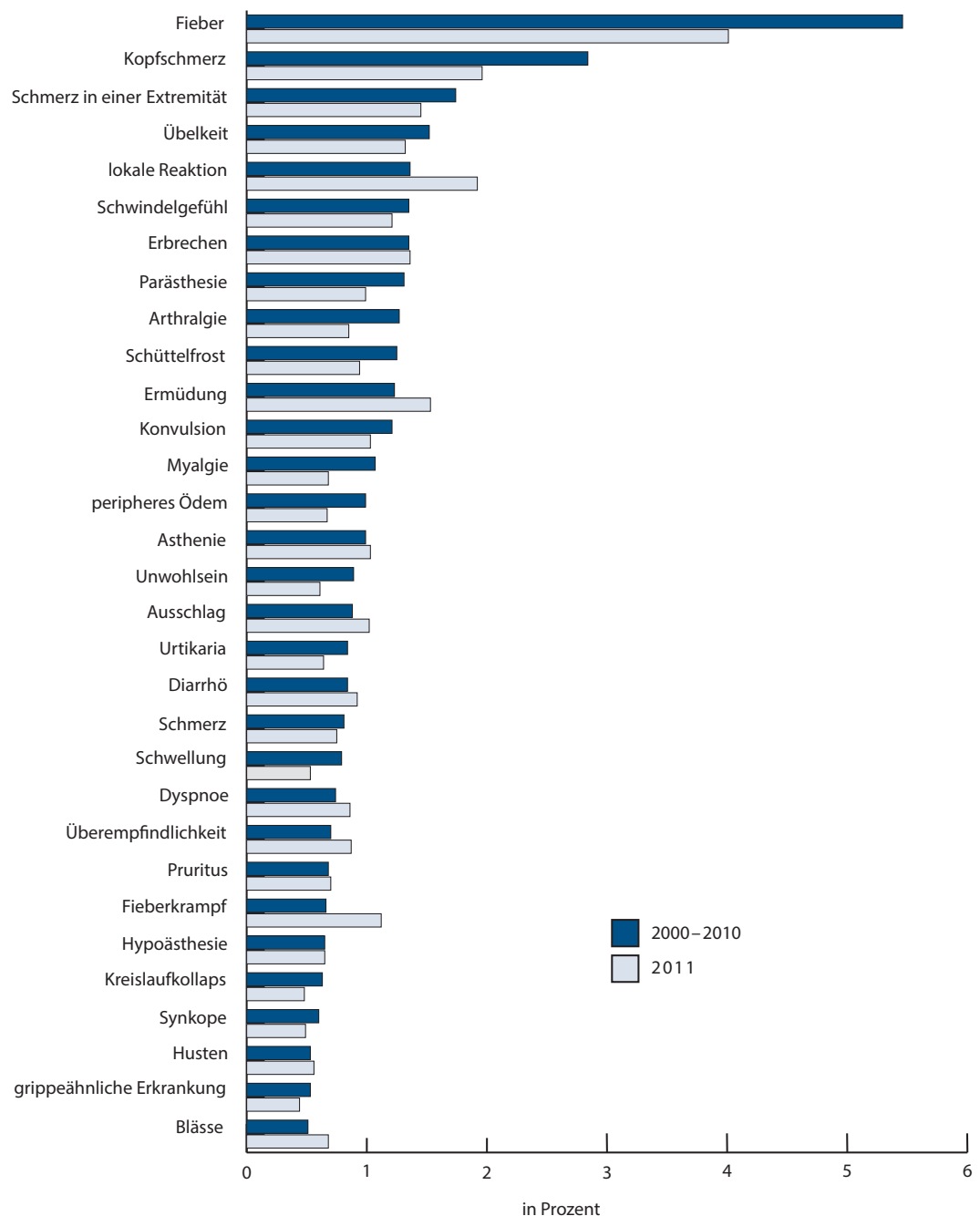
In sechs Fällen wurde der Zusammenhang mit „unwahrscheinlich“ bewertet, da eine andere Grunderkrankung wahrscheinlicher war, ein Kausalzusammenhang mit der Impfung in epidemiologischen Studien nicht gezeigt werden konnte oder der zeitliche Verlauf der unerwünschten Ereignisse nach der Impfung biologisch nicht plausibel war.

DIE HÄUFIGSTEN GEMELDETEN UNERWÜNSCHTEN REAKTIONEN

Im Jahr 2011 wurden dem PEI insgesamt 8.626 unerwünschte Reaktionen gemeldet. Diese Zahl übersteigt die Anzahl der Verdachtsfälle, da mehrere unerwünschte Reaktionen/Symptome zu einem Fall berichtet wurden. Die am häufigsten gemeldeten Reaktionen sind in Tabelle 2 dargestellt. Insgesamt wurden 1.415 verschiedene Reaktionen (Klassifizierung entsprechend der „Preferred Terms“ des Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) gemeldet.

Beim Vergleich der Reaktionen im zeitlichen Zusammenhang mit Impfungen, die dem PEI im Jahr 2011 gemeldet wurden, mit denen, die von 2000 bis 2010 an das PEI gemeldet worden waren, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede im Profil der Impfreaktionen (Abbildung 3).

Abbildung 3:
Anteile einzelner gemeldeter Reaktionen im zeitlichen Zusammenhang mit Impfungen aus dem Jahr 2011 an der Gesamtzahl aller gemeldeten Reaktionen (in Prozent). Die Daten von 2011 sind der Auswertung der Meldungen aus den Jahren 2000 bis 2010 gegenübergestellt.



REFERENZEN

1. Keller-Stanislawski B et al.: Verdachtsfälle von Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz und Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach dem Arzneimittelgesetz vom 1.1.2001 bis zum 31.12.2003. BGBl. 2004;47(12):1151-1164

2. EMA/CHMP/475586/2012 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Preflucel/WC500130157.pdf

3. Mentzer D et al.: Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2010. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 3 / 2012: 17-24; www.pei.de/bulletin-sicherheit → Ausgabe 3/2012

4. Mentzer D et al.: Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2009; Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 1/2012: 17-24; www.pei.de/bulletin → sicherheit Ausgabe 1/2012

5. Aktuelle Informationen zu Narkolepsie im zeitlichen Zusammenhang mit A/H1N1 Impfung: <http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/2012/ablage2012/2012-09-27-narkolepsie-studien-europa.html>

6. <http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/2011/ablage2011/2011-10-26-preflucel.html>

ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG

Im Jahr 2011 wurden im Vergleich zum Vorjahr ($n = 1.551$)³ mehr Verdachtsfälle einer Impfkomplication (1.778) gemeldet. Die Zahl der Verdachtsfälle ist etwa mit der aus dem Jahr 2009 vergleichbar ($n = 1.804$, ohne Meldungen zu pandemischen H1N1-Impfstoffen).⁴ Dabei nahm die Zahl der Meldungen von Gesundheitsämtern im Jahr 2011 gegenüber dem Vorjahr erneut ab und lag bei ca. 20 Prozent aller Meldungen. Die bevölkerungsbezogene Melderate von Verdachtsfällen von Impfkomplicationen von Seiten der Gesundheitsämter ist hierbei in den neuen Bundesländern höher als in den alten Bundesländern.

Es sind keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich häufig gemeldeter unerwünschter Reaktionen, der Altersverteilung sowie des Ausgangs der Verdachtsfälle von Nebenwirkungen/Impfkomplicationen im Vergleich zu den Auswertungen für 2010 und 2009 erkennbar.

Eine Ausnahme ist der leichte Anstieg der Meldungen mit bleibendem Schaden, was auf Meldungen einer Narkolepsie nach H1N1-Impfung (Pandemrix®) zurückzuführen ist. Die aktuelle Zahl und eine kurze Beschreibung der dem PEI gemeldeten Fälle einer Narkolepsie nach H1N1-Impfung (Pandemrix®) finden sich auf den Internetseiten des PEI.⁵ Der Humanimpfstoff Pandemrix® wurde im September 2009 in der EU zum Schutz gegen die durch den Influenzavirusstamm H1N1A/v verursachte Virusgrippe zugelassen. Während der Influenza-Pandemie in der Saison 2009/2010 wurden etwa 30,8 Millionen Menschen in der EU mit Pandemrix® geimpft. Erstmals wurde die Aufmerksamkeit im August 2010 auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Pandemrix®-Impfung und der Entwicklung einer Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen gelenkt, als die schwedische Arzneimittelbehörde Läkemedelsverket über erste Fälle einer Narkolepsie berichtete. Epidemiologische Studien aus Schweden, Finnland, Irland, England und Frankreich haben inzwischen ein deutlich erhöhtes Risiko für Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen sowie jungen Erwachsenen nach Impfung mit Pandemrix® gezeigt. In Frankreich wurde auch ein Signal bei Erwachsenen detektiert, das durch weitere Untersuchungen bestätigt werden muss.⁵

Im Juli 2011 empfahl die EMA, die Anwendung bei Personen unter 20 Jahren einzuschränken. In Deutschland hatte der Impfstoff nach der Pandemie ohnehin keine Bedeutung mehr, da die Ständige Impfkommision (STIKO) seitdem zum Schutz vor der (saisonalen) Virusgrippe nicht monovalente H1N1-Impfstoffe, sondern trivalente Grippeimpfstoffe empfiehlt.

Meldungen zu Überempfindlichkeitsreaktionen nach dem im Jahr 2011 neu eingeführten Grippeimpfstoff Preflucel®, die zum Rückruf des Impfstoffes durch den Zulassungsinhaber führten,⁶ verdeutlichen einmal mehr die Bedeutung der Spontanberichterfassung von Verdachtsfällen von Impfkomplicationen. Im Sinne der Arzneimittelsicherheit ist es dabei wichtig, den Schwellenwert zur Meldung niedrig anzusetzen, damit neue Risikosignale erkannt und risikominimierende Maßnahmen frühzeitig ergriffen werden können. Nach dem Infektionsschutzgesetz sind daher nur kurzzeitig vorübergehende Lokal- und Allgemeinreaktionen, die als Ausdruck der Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff anzusehen sind, sowie Krankheitserscheinungen, denen offensichtlich eine andere Ursache als die Impfung zugrunde liegt, nicht meldepflichtig. Alle anderen Reaktionen nach Impfungen sind meldepflichtig, also auch solche Reaktionen, bei denen nur wenige Anhaltspunkte für den Verdacht einer Impfkomplication vorliegen.

// Neues Symbol für Arzneimittel unter zusätzlicher Überwachung //

K. WEISSER

(PEI)

In der Packungsbeilage bestimmter Arzneimittel auf dem EU-Markt wird in Kürze ein auf der Spitze stehendes schwarzes Dreieck zu sehen sein. Die Europäische Kommission hat am 7. März 2013 einen entsprechenden Rechtsakt angenommen. Anhand des Symbols können Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe leicht erkennen, ob ein Arzneimittel einer zusätzlichen Überwachung in der Pharmakovigilanz unterliegt. In einem Begleittext werden sie aufgefordert, unerwartete Nebenwirkungen über die nationalen Meldesysteme mitzuteilen.

HINTERGRUND

Neben der Wirksamkeit wird die Sicherheit eines in der EU zugelassenen und in Verkehr gebrachten Arzneimittels während seiner gesamten Lebensdauer überwacht, damit gewährleistet ist, dass neue Arzneimittelrisiken rasch erkannt und geeignete risikominimierende Maßnahmen getroffen werden können. Das Pharmakovigilanz-System der EU zählt zu den fortschrittlichsten und umfassendsten Systemen weltweit und soll ein hohes Maß an Schutz der öffentlichen Gesundheit in der gesamten Union gewährleisten. Eine gründliche Überprüfung der Pharmakovigilanz-Vorschriften der EU hat dazu geführt, dass im Jahr 2010 neue Rechtsvorschriften erlassen wurden, um das System zur Überwachung der Arzneimittelsicherheit auf dem europäischen Markt zu stärken und zu rationalisieren sowie die Patientensicherheit und die öffentliche Gesundheit durch eine gezieltere Prävention, Ermittlung und Bewertung der Nebenwirkungen von Arzneimitteln zu verbessern.

Zum Maßnahmenpaket der Kommission gehört die besondere Kennzeichnung von Arzneimitteln, die gemäß Artikel 23 der Verordnung (EG) 726/2004 aufgrund ihres besonderen Sicherheitsprofils einer zusätzlichen Überwachung unterliegen. Diese umfassen

- alle nach dem 1. Januar 2011 zugelassenen Arzneimittel, die einen neuen Wirkstoff enthalten,
- nach dem 1. Januar 2011 zugelassene biologische Arzneimittel wie Impfstoffe oder aus Plasma gewonnene Arzneimittel,
- Arzneimittel, für die nach der Zulassung weitere Daten erforderlich sind oder deren Zulassung bestimmten Bedingungen oder Beschränkungen in Bezug auf ihre sichere und wirksame Anwendung unterliegt.

Zusätzliche Überwachung bedeutet zum Beispiel, dass 14-täglich eine systematische Auswertung der Nebenwirkungsberichte durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) und die nationalen Zulassungsbehörden erfolgt (siehe Bulletin 4/2012). Es kann auch bedeuten, dass zusätzliche Sicherheitsstudien nach der Zulassung – sogenannte Post-authorisation safety studies (PASS, siehe Bulletin 3/2012) – durchgeführt werden.

Um höchstmögliche Transparenz zu gewährleisten, sollen alle Arzneimittel, die der zusätzlichen Überwachung unterliegen, von der EMA und den nationalen Behörden in einem fortlaufendem Dokument geführt und veröffentlicht werden.

KENNZEICHNUNG

Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe sollen problemlos erkennen können, welche Arzneimittel einer zusätzlichen Überwachung unterliegen, damit sie den zuständigen Behörden und dem Zulassungsinhaber alle ihnen vorliegenden Informationen zur Verwendung des Arzneimittels übermitteln und insbesondere mutmaßliche Nebenwirkungen melden können. Daher sollen diese Arzneimittel in der Packungsbeilage und der Fachinformation die Erklärung enthalten: „Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.“ Dieser Erklärung muss ein schwarzes Symbol vorausgehen. Zusätzlich sollen in einem Begleittext Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe aufgefordert werden, unerwartete Nebenwirkungen über die nationalen Meldesysteme mitzuteilen.

Die Europäische Kommission hat nun am 7.3.2012 eine Verordnung angenommen, die die spezielle Kennzeichnung anordnet und das schwarze Symbol festlegt (Verordnung [EU] Nr. 198/2013). Es hat die Form eines auf der Spitze stehenden gleichseitigen Dreiecks (siehe Kasten).

Inhaber von vor dem 1. September 2013 erteilten Zulassungen, die zusätzlich zu überwachende Humanarzneimittel betreffen, müssen das schwarze Symbol bis spätestens zum 31. Dezember 2013 der Fachinformation und Packungsbeilage für diese Arzneimittel beifügen (auf Antrag sind begründete Abweichungen möglich). Bestände von Humanarzneimitteln, die vor dem 1. Januar 2014 hergestellt, verpackt und gekennzeichnet wurden und deren Packungsbeilage nicht das schwarze Symbol aufweisen, dürfen bis zur Erschöpfung der Bestände weiterhin in Verkehr gebracht, vertrieben, ausgegeben, verkauft und verwendet werden.

Fachinformation:

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

Packungsbeilage:

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende des Abschnitts 4.

Tonio Borg, EU-Kommissar für Gesundheit und Verbraucherpolitik, kommentierte: „Das Symbol ist für Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe leicht zu erkennen. Das wird uns helfen, mehr und bessere Informationen über mögliche Nebenwirkungen eines Arzneimittels zu bekommen, die dann gründlich analysiert werden können. Eine stärkere Einbeziehung der Patienten in die Meldung von Nebenwirkungen ist fester Bestandteil des europäischen Systems der Pharmakovigilanz und das neue Symbol wird, wenn es erst eingeführt ist, dazu beitragen, dieses System, das schon jetzt zu den fortschrittlichsten der Welt zählt, weiter zu stärken.“

In Deutschland haben Angehörige der Heilberufe berufsrechtliche Verpflichtungen zur Meldung von Nebenwirkungen an die Arzneimittelkommission der jeweiligen Landesorganisationen (siehe auch blauer Kasten Seite 2).

Zudem haben BfArM und PEI ein gemeinsames Online-Erfassungssystem. Die Eingabemaske ist über <https://humanweb.pei.de> erreichbar. Seit Oktober 2012 steht auch für Patienten und Verbraucher ein Online-Erfassungssystem zur Verfügung, das ihnen die Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen erleichtern soll: <https://verbraucher-uaw.pei.de>.

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

// Wie lässt sich das Risiko von Immunglobulin-assoziierten thromboembolischen Ereignissen verringern? //

M. FUNK
N. GROSS
A. HUNFELD
B. KELLER-
STANISLAWSKI
(PEI)

Aufgrund des Anstiegs thromboembolischer Ereignisse (TEE) nach der Gabe eines intravenös und eines subkutan applizierten Immunglobulinpräparates (IVIG beziehungsweise SCIG) wurden Häufigkeit und Ursachen dieser schwerwiegenden Arzneimittelreaktion in einem Forschungsprojekt des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) in den Abteilungen Arzneimittelsicherheit, Immunologie und Hämatologie/Transfusionsmedizin untersucht.

Hierzu wurden insgesamt 228 TEE-Fälle ausgewertet, die über einen Zeitraum von sechs Jahren (2006–2011) nach der Gabe von sechs Immunglobulinpräparaten an die EudraVigilance-Datenbank der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) gemeldet worden waren. Die Auswertung der weltweit aufgetretenen Fälle erfolgte auf Basis der Immunglobulin-bedingten TEE und der Verkaufszahlen der Präparate. Die TEE-Melدهäufigkeit wurde als Anzahl der Fälle pro tausend verkauften Kilogramm Immunglobulinpräparat dargestellt.

In einem zweiten Schritt wurden Ergebnisse der Chargentestung am PEI, insbesondere die Ergebnisse der nicht aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (NAPTT) mit der TEE-Melدهäufigkeit korreliert und das prokoagulatorische Potenzial verschiedener Chargen der sechs Immunglobulinpräparate (vier IVIG und zwei SCIG) erfasst. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden in Vox Sanguinis publiziert¹ und werden hier in komprimierter Form vorgestellt.

HINTERGRUND

Das Auftreten thromboembolischer Ereignisse (TEE) nach der Gabe von Immunglobulinen wurde bisher als seltene Komplikation eingestuft (1 bei 10.000 behandelten Patienten). Als Hauptursache wurde die Zunahme der Blutviskosität nach der schnellen intravenösen Immunglobulinapplikation insbesondere bei Patienten mit einem bestehenden Thromboserisiko (Gefäßveränderungen, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Übergewicht, Thrombose-Anamnese etc.) gesehen.

Im Jahr 2010 stellte das PEI als zuständiges Bundesinstitut eine erhöhte Melderate von TEE nach der intravenösen Gabe des Immunglobulinpräparates (IVIG) Octagam® fest. Im Jahr 2011 wurde auch bei der subkutanen Applikation des Immunglobulinpräparates (SCIG) Vivaglobin® eine Zunahme von TEE-Fällen registriert. Die vom PEI daraufhin durchgeführte wissenschaftliche Untersuchung sollte klären, wie hoch das Risiko möglicher thromboembolischer Ereignisse nach der Behandlung mit verschiedenen IVIG und SCIG ist und welche Möglichkeiten für risikominimierende Maßnahmen bestehen.

Die Auswertung der Pharmakovigilanzdaten erfolgte in der Abteilung Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten, die Bewertung der Herstellungsverfahren der einzelnen Immunglobulinpräparate in der Abteilung Immunologie. Die Laboruntersuchungen zur Erfassung des prokoagulatorischen Potenzials der einzelnen Chargen wurden in der Abteilung Hämatologie/Transfusionsmedizin beziehungsweise Immunologie durchgeführt.

Die Daten des PEI wurden unter anderem bei der Risikobewertung (Artikel-31- und Artikel-36-Verfahren) der betroffenen Immunglobuline durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) berücksichtigt. Aufgrund der europäischen Verfahren zur Risikobewertung wurde eine Umstellung des Herstellungsverfahrens für die betroffenen Immunglobulinprodukte gefordert, die von den pharmazeutischen

Unternehmern umgesetzt wurde. Bei den nachfolgenden Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass eine Normalisierung der Laborwerte bei der Untersuchung der neuen Chargen und somit eine messbare Reduktion prokoagulatorischer Substanzen (z. B. Faktor XIa) erreicht wurden.

ZUSAMMENFASSUNG DER PHARMAKOVIGILANZ-ERGEBNISSE

Während des untersuchten Sechsjahreszeitraums nahmen die weltweit gemeldeten und bestätigten thromboembolischen Ereignisse für das Immunglobulinpräparat Octagam® zu. 2006 lag die Melderate der Immunglobulin-assoziierten TEE bei 0,3 Fällen pro 1.000 kg, 2008 lag die Melderate bei 1,8 Fällen und stieg bis zur ersten Hälfte des Jahres 2010 auf neun Fälle pro 1.000 kg an.

Im gleichen Zeitraum blieben die jährlichen Melderaten für die drei Vergleichspräparate Gamunex® (IVIG2), Kiovig® (IVIG3) und Intratect® (IVIG4) unter einem Fall pro 1.000 kg. Die statistische Auswertung bestätigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Melderaten für Octagam® und den anderen drei IVIG.

Der Vergleich der beiden SCIG-Präparate Vivaglobin® und Subcuvia® ergab keinen signifikanten Unterschied für die TEE-Melدهäufigkeit in dem untersuchten Sechsjahreszeitraum. Bei Vivaglobin® zeigte sich ein Anstieg der Melderate von 0 Meldungen im Jahr 2006 auf 1,35 assoziierte Fälle pro 1.000 kg im Jahr 2010. Für Subcuvia® wurden keine Fälle in den Jahren 2006 bis 2009 gemeldet. 2010 wurde für assoziierte TEE eine Melderate von 2,1 Fällen auf 1.000 kg ermittelt.

Nach Umstellung des Herstellungsverfahrens kam es im zweiten Halbjahr 2011 nach dem Verkauf der neuen Chargen Octagam® zu einem signifikanten Rückgang der TEE-Melدهäufigkeit. In der Folgezeit zeigte sich kein Unterschied in der TEE-Melدهäufigkeit bei den vier untersuchten IVIG.

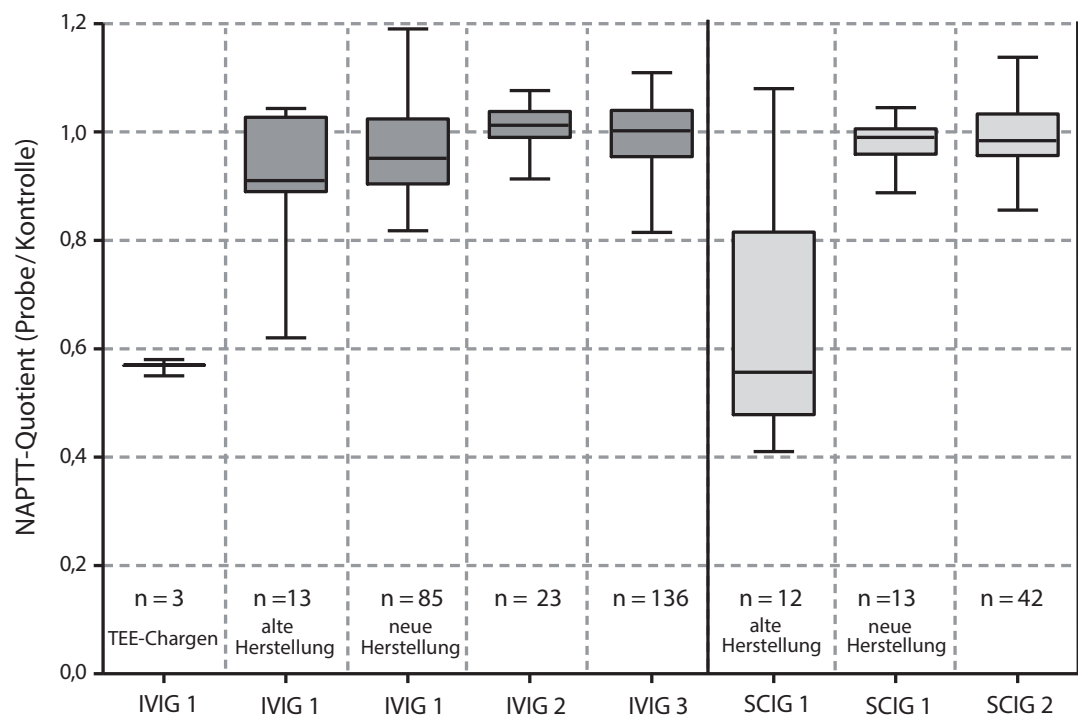
UNTERSUCHUNGEN ZUM PROKOAGULATORISCHEN POTENZIAL

Die Untersuchung der nicht aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (NAPTT) wurde im Rahmen der Testung zur Chargenfreigabe als zusätzlicher Test im PEI durchgeführt. Die Ergebnisse werden unter anderem als Verhältnis des gemessenen Zeitintervalls der untersuchten Proben und einer Kontrollprobe (NAPTT-Quotient) dargestellt. Die Octagam®- und Vivaglobin®-Chargen wurden vor und nach der Umstellung des Herstellungsverfahrens untersucht.

Die Abbildung belegt einen signifikanten Unterschied zwischen den Octagam®-Chargen, die mit TEE assoziiert waren und den Octagam®-Chargen, die mit dem modifizierten Verfahren hergestellt wurden. Bei den untersuchten Chargen der anderen drei IVIG fanden sich hingegen keine verminderten NAPTT-Werte und somit kein Hinweis auf ein erhöhtes prokoagulatorisches Potenzial.

Bei der Untersuchung der Vivaglobin®-Chargen (SCIG1) fand sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den NAPTT-Werten vor und nach der Umstellung des Herstellungsverfahrens. Für die Chargen des Vergleichspräparates Subcuvia® (SCIG2) blieb hingegen der NAPTT-Wert konstant über einem Wert von 0,8.

Derzeit bieten sich mehrere Labormethoden an, mit denen das prokoagulatorische Potenzial einer IG-Charge erfasst werden kann (u. a. der Thrombin Generation Assay²). So konnten die Ergebnisse des NAPTT-Tests auch mit dem noch empfindlicheren Testverfahren Thrombin Generation Assay bestätigt werden.

**Abbildung:****Boxplot-Diagramm zur grafischen Darstellung der Verteilung der NAPTT-Daten von Immunglobulinchargen – Vergleich des NAPTT-Quotienten bei drei IVIG- und zwei SCIG-Präparaten**

Box: mittlere 50% der Daten; Querstrich in der Box: Median; Antennen: Minimum bzw. Maximum

IVIG 1: Octagam®, IVIG 2: Gamunex®, IVIG 3: Kiovig®

SCIG 1: Vivaglobin®, SCIG 2: Subcuvia®

Die Anzahl der untersuchten Chargen ist durch „n“ dargestellt.

Die Untersuchung der NAPTT wurde entsprechend den Vorgaben des Europäischen Arzneibuchs (Pharmacopoea Europaea, Ph. Eur.) durchgeführt. Der NAPTT-Quotient errechnet sich aus dem Testergebnis der untersuchten Probe geteilt durch das Ergebnis der Kontrollprobe (Plasma). Die Untersuchungsergebnisse der Chargen von IVIG-Präparaten sind dunkelgrau, die Ergebnisse der SCIG-Chargen hellgrau dargestellt.

REFERENZEN

1. Funk MB, Gross N, Gross S, Hunfeld A, Lohmann A, Guenay S, Hanschmann KM, Keller-Stanislawski B: Thromboembolic events associated with immunoglobulin treatment. Vox Sang. 2013 Feb 9. doi: 10.1111/vox.12025

2. König H et al.: Untersuchungen zur Thrombogenität von therapeutischen Immunglobulinen. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2/2011

FAZIT

Nach der Gabe von Immunglobulinen kann neben der erhöhten Blutviskosität und der Transfusion spezifischer Antikörper auch ein erhöhtes prokoagulatorisches Potenzial der verwendeten Chargen die Ursache für das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen sein. Durch eine Umstellung des Herstellungsprozesses konnte bei den betroffenen Immunglobulinprodukten eine Reduktion des Thromboserisikos erreicht werden. Diese Erfahrungen führten zu einer Änderung der Anforderungen an die Herstellung von Immunglobulinprodukten im Europäischen Arzneibuch.

Mit der NAPTT-Testung oder einem vergleichbaren Testverfahren kann ein erhöhtes Thromboserisiko von Immunglobulinchargen erkannt werden. Eine europaweite verbindliche Chargentestung ist nach einer Optimierung und Harmonisierung entsprechender Testverfahren möglich.

NEUES IN KÜRZE

EPIDEMIOLOGISCHE STUDIE AUS DEUTSCHLAND BESTÄTIGT ERHÖHTES FIEBERKRAMPFRISIKO NACH PRIORIX-TETRA®

Bereits im Mai 2011 wurde die Fachinformation von Priorix-Tetra® um die Information erweitert, dass eine Metaanalyse von klinischen Studien auf ein erhöhtes Fieberkrampfrisiko innerhalb von fünf bis zwölf Tagen nach der ersten Dosis von Priorix-Tetra® gegenüber der gleichzeitigen Verabreichung der separaten Impfstoffe (MMR+V) hinweist. Im Bulletin 2/2011 wurde ausführlich darüber berichtet. Inzwischen ist eine in Deutschland durchgeführte epidemiologische Studie des Bremer Instituts für Präventionsforschung und Sozialmedizin (BIPS) beendet worden. In der sogenannten BIPS-Studie wurden anonymisierte Krankenkassendaten retrospektiv bezüglich des Risikos für Fieberkrämpfe nach Verabreichung der ersten Dosis Priorix-Tetra® im Vergleich zur Impfung mit einem MMRV-Impfstoff oder der gleichzeitigen Verabreichung eines MMR- und Varizellen-Impfstoffs in unterschiedliche Gliedmaßen bei Kindern im Alter von neun bis 30 Monaten untersucht. Die Primäranalyse der Daten von insgesamt 82.656 (MMRV), 149.259 (MMR) und 39.203 (MMR+V) geimpften Kindern ergab eine erhöhte Inzidenz von Fieberkrämpfen fünf bis zwölf Tage nach der ersten Dosis für die MMRV-Gruppe (2,18/10.000 Kinder) im Vergleich zur MMR+V-Gruppe (0,49/10.000). Dies entspricht einem zusätzlichen Fall eines Fieberkrampfes pro 5.882 mit MMRV-Impfstoff geimpften Kindern im Vergleich zu den Kontrollgruppen.

Der Zulassungsinhaber GlaxoSmithKline informierte eigenverantwortlich die Fachkreise am 7.3.2013 in einem Informationsbrief über die Ergebnisse der BIPS-Studie und die daraufhin im Februar 2013 aktualisierte Fachinformation von Priorix-Tetra®. Diese enthält nun im Kapitel 4.8 (Nebenwirkungen) eine Zusammenfassung der Studienergebnisse und im Kapitel 4.4 (Warnhinweise) einen Hinweis auf das erhöhte Fieberkrampfrisiko nach der ersten Dosis und eine geänderte Empfehlung für Kinder mit Familienanamnese:

4.4.*Fieberkrämpfe*

Während eines Zeitraums von 5 bis 12 Tagen nach Verabreichung der ersten Dosis Priorix-Tetra wurde ein erhöhtes Risiko für Fieber und Fieberkrämpfe im Vergleich zur gleichzeitigen Verabreichung von Masern, Mumps, Röteln (MMR)- und Varizellen-Impfstoffen beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Eine Impfung von Kindern mit Krampfanfällen, einschließlich Fieberkrämpfen, in der Eigen- oder Familienanamnese sollte mit Vorsicht erwogen werden. Für diese Kinder sollte alternativ eine getrennte Impfung mit MMR- und Varizellen-Impfstoffen für die erste Dosis in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Auf alle Fälle sollten die Kinder während des Risikozeitraums auf Fieber überwacht werden.

KOGENATE®/HELIXATE NEXGEN®: VERFAHREN ZUR NEUBEWERTUNG DES NUTZEN-RISIKO-VERHÄLTNISSES GESTARTET

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat am 7.3.2013 ein sogenanntes Artikel-20-Verfahren (nach Verordnung [EC] 726/2004) zu den rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten Kogenate® und Helixate NexGen® (INN: octocog alfa) gestartet, in dem das Nutzen-Risiko-Verhältnis für diese (identischen) Präparate bei nicht vorbehandelten Hämophilie-A-Patienten (previously untreated patients, PUPs) erneut bewertet werden soll. Anlass für die Neubewertung sind aktuelle Ergebnisse aus einer Studie mit 574 Kindern (PUPs), die mit verschiedenen Faktor-VIII-Präparaten behandelt worden waren und von denen 177 Antikörper gegen Faktor VIII (sog. Inhibitoren) entwickelt hatten. Dabei hatten die Kinder,

die rekombinante „full-length“ Gerinnungsfaktoren der zweiten Generation (Kogenate® oder Helixate NexGen®) erhalten hatten, häufiger Antikörper entwickelt als Kinder, die Präparate der sogenannten dritten Generation erhielten. Eine solche erhöhte Häufigkeit wurde mit anderen rekombinanten oder aus Plasma hergestellten Präparaten nicht beobachtet.

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) wird eine Neubewertung durchführen und eine Empfehlung aussprechen, die dann dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) zur Entscheidung vorgelegt wird. Eine PRAC-Empfehlung wird im Oktober 2013 erwartet.

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) wird eine Neubewertung durchführen und eine Empfehlung aussprechen, die dann dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) zur Entscheidung vorgelegt wird. Eine PRAC-Empfehlung wird im Oktober 2013 erwartet.

NEUES IN KÜRZE

31

MMR/V-IMPfstOFFE IN DER SCHWANGERSCHAFT UND BEI PERSONEN MIT IMMUNSchwÄCHE – NEUBEWERTUNG DER GEGENANZEIGEN

Anlass für die erneute Bewertung der Gegenanzeigen waren veröffentlichte Daten über monovalente und kombinierte Masern-, Mumps-, Röteln- und Varizellen(MMR/V)-Impfstoffe, die andeuteten, dass der Nutzen einer Impfung bei Schwangeren oder bei Personen mit geschwächtem Immunsystem das Risiko der Impfung überwiegen könnte. Dies hatte die belgische Gesundheitsbehörde veranlasst, ein sogenanntes Artikel-31-Verfahren einzuleiten, in dem der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA ersucht wurde, die Gegenanzeigen für die Anwendung bei Schwangeren und Personen mit Immunschwäche zu überprüfen.

Nach Bewertung aller aus Pharmakovigilanz und Literatur verfügbaren Daten empfiehlt der CHMP, die Produktinformation dahingehend zu ändern, dass eine Schwangerschaft nach erfolgter Impfung nur einen Monat (anstatt bisher drei Monate) lang vermieden werden sollte. Außerdem soll in die Produktinformation ein Hinweis aufgenommen werden, dass eine Impfung mit MMR-Impfstoffen kein Grund für die Beendigung der Schwangerschaft sein sollte, da es nur ein theoretisches teratogenes Risiko gibt und bisher kein Fall einer Rötelnembryofetopathie nach Impfung berichtet wurde. Als Vorsichtsmaßnahme sollten monovalente und kombinierte MMR/V-Impfstoffe weiterhin nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Für Personen mit geschwächtem Immunsystem bestätigte der CHMP, dass MMR/V-Impfstoffe bei Patienten mit stark beeinträchtigtem humoralem und/oder zellulärem Immunsystem (wie etwa bei schwerem kombiniertem Immundefekt, SCID, und Agammaglobulinämie) weiterhin nicht angewendet werden sollten. Allerdings sollte die derzeitige Gegenanzeige für HIV-infizierte Patienten durch altersspezifische Prozentangaben der CD4⁺-Zellen ergänzt werden. Darüber hinaus kam der CHMP zu dem Schluss, dass bei Patienten mit ausgewählten Immunstörungen (z. B. IgG-Subklassenmangel, kongenitale Neutropenie, chronische Granulomatose und Komplementmangelerkrankungen) eine Impfung mit MMR/V-Impfstoffen in Betracht gezogen werden kann, wenn der Nutzen die Risiken der Impfung überwiegt.

Die europäische Kommission (EC) hat mit Beschluss vom 28.2.2013 erlassen, dass alle Mitgliedstaaten die Zulassung von MMR/V-Impfstoffen entsprechend der neuen wissenschaftlichen Schlussfolgerungen anpassen.

Die Verfahren zur entsprechenden Änderung der Produktinformationen aller zugelassenen MMR/V-Impfstoffe wurden eingeleitet.

BFARM INITIIERT EUROPÄISCHES RISIKOBEWERTUNGS-VERFAHREN ZU FLUPIRTIN

In der diesjährigen März-Sitzung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) wurde auf Initiative des BfArM ein europäisches Artikel-107i-Verfahren (Dringlichkeitsverfahren der Union) zu Flupirtin-haltigen Arzneimitteln eingeleitet. Ziel des Verfahrens ist eine aktuelle Nutzen-Risiko-Bewertung vor dem Hintergrund einer wachsenden Anzahl von Verdachtsfällen idiosynkratischer Lebertoxizität im Zusammenhang mit der Anwendung von Flupirtin. Die Fälle reichen von asymptomatischen Erhöhungen der Leberenzymwerte bis zu Lebertransplantationen oder Verdachtsfällen tödlichen Leberversagens. Flupirtin ist ein in Deutschland seit Ende der 80er Jahre zugelassenes, zentral wirksames, nicht opioides Analgetikum. Es wird bei akuten und chronischen Schmerzen wie schmerzhaften Muskelverspannungen der Halte- und Bewegungsmuskulatur, Spannungskopfschmerzen, Tumorschmerzen, Dysmenorrhoe und Schmerzen nach traumatischen/orthopädischen Operationen und Verletzungen angewendet.

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

11.03.2013 FENTANYLHALTIGE ARZNEIMITTEL: MÖGLICHES AUFTRETEN EINES SEROTONIN-SYNDROMS BEI GLEICHZEITIGER VERABREICHUNG SEROTONERG WIRKENDER ARZNEIMITTEL

Janssen-Cilag GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief über das mögliche Auftreten eines potenziell lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms bei gleichzeitiger Verabreichung serotonerg wirkender Arzneimittel. Bei Verdacht auf ein Serotonin-Syndrom sollte eine schnelle Beendigung der Fentanylgabe in Betracht gezogen werden.

LINK
ZUM BEITRAG

08.03.2013 TOLPERISON: RISIKO VON ALLERGISCHEN REAKTIONEN

21.02.2013 Verschiedene pharmazeutische Unternehmer von tolperisonhaltigen Arzneimitteln (ALIUD PHARMA, Hexal AG, Mylan dura GmbH, Orion Pharma GmbH, STADApharm GmbH) informieren in einem Rote-Hand-Brief über die Beschränkung der Indikationen auf symptomatische Behandlung von Spastizität nach Schlaganfällen bei erwachsenen Patienten und das Risiko von schweren allergischen Hautreaktionen. Ein Questions-and-Answers-Dokument der EMA wurde entsprechend aktualisiert.

LINK
ZUM BEITRAG

28.02.2013 VISTIDE® (CIDOFOVIR): CHARGENRÜCKRUF WEGEN SICHTBARER PARTIKEL

Gilead Sciences GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief über einen Rückruf der Vistide®-Charge B120217D auf Großhändler- und Krankenhausapothekenebene. Grund sind sichtbare Partikel in der betroffenen Charge. Derzeit sind in der Lieferkette keine Chargen von Vistide® verfügbar, mit denen die betroffene Charge ersetzt werden kann. Bis zur Lösung des Problems wird empfohlen, alternative Behandlungsmöglichkeiten in Erwägung zu ziehen.

LINK
ZUM BEITRAG

25.02.2013 NEUROBLOC® (BOTOLINUMTOXIN B): RISIKEN BEI DER OFF-LABEL-ANWENDUNG

Eisai GmbH berichtet in einem Informationsbrief über schwere unerwünschte Ereignisse beim Einsatz von NeuroBloc® außerhalb der zugelassenen Indikation. NeuroBloc® ist nur zur Behandlung von zervikaler Dystonie (Torticollis) bei Erwachsenen indiziert. Bei der Anwendung von NeuroBloc® wurde in seltenen Fällen beobachtet, dass sich das Toxin weit über die Injektionsstelle hinaus ausgebreitet hatte. Einige dieser Fälle sind bei Patienten mit zugrundeliegenden neuromuskulären Defiziten, bei Kindern und vor allem bei zulassungsüberschreitender Anwendung aufgetreten.

LINK
ZUM BEITRAG

22.02.2013 PROLIA® (DENOSUMAB): RISIKO ATYPISCHER FEMURFRAKTUREN

AMGEN GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief über das Risiko atypischer Femurfrakturen, die mit einer Denosumab-Behandlung in Zusammenhang stehen. Bei mit Prolia® behandelten Patienten wurden seltene Fälle atypischer Femurfrakturen berichtet. Während der Behandlung sollten die Patienten angewiesen werden, neu auftretende oder ungewöhnliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leistschmerzen zu berichten. Patienten mit solchen Symptomen sollten auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden. Bei mit Prolia® behandelten Patienten, die eine Femurschaftfraktur erlitten haben, sollte der kontralaterale Femur untersucht werden. Bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur sollte der Abbruch der Prolia®-Therapie erwogen werden, solange die Abklärung bei ihnen andauert. Eine individuelle Nutzen-Risiko-Einschätzung sollte durchgeführt werden. Denosumab ist auch als XGEVA® für die Prävention von skelettbezogenen Komplikationen (pathologische Fraktur, Bestrahlung des Knochens, Rückenmarkskompression oder operative Eingriffe am Knochen) bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren verfügbar. Das Risiko für atypische Frakturen besteht auch für dieses Produkt.

LINK
ZUM BEITRAG

21.02.2013 OPTIMARK® (GADOLINIUM): NEUES ABZIEHBARES RÜCKVERFOLGUNGSETIKETT

Covidien Deutschland GmbH berichtet in einem Informationsbrief über die Einführung eines abziehbaren Rückverfolgungsetiketts, um die Anwendung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel innerhalb der Europäischen Union besser nachvollziehen zu können. Hiermit kommt Covidien dem Wunsch der Europäischen Kommission nach, dass alle Hersteller gadoliniumhaltiger Kontrastmittel diese Rückverfolgung ermöglichen sollen.

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