

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 2 | Juni 2014

ARZNEIMITTEL IM BLICK

Codein: Risiko der Morphinintoxikation bei der Behandlung von Husten und Erkältungskrankheiten bei Kindern und Jugendlichen	03
Zolpidem im Zusammenhang mit eingeschränkter Fahrtüchtigkeit, Verkehrsunfällen und Schlafwandeln – europäisches Risikobewertungsverfahren	07
Europäisches Risikobewertungsverfahren zur dualen Inhibition des Renin-Angiotensin-Systems	12
Kieferosteonekrosen und schwere Hypokalzämien unter Therapie mit Denosumab	21

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Der Parallelimport von Humanarzneimitteln – neue regulatorische Herausforderungen im Bereich der Pharmakovigilanz	30
---	----

FORSCHUNG

Epidemiologische Forschung im PEI	34
-----------------------------------	----

NEUES IN KÜRZE

Meldungen aus BfArM und PEI	37
-----------------------------	----

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	39
--	----

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

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

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

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

ZIEL

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

MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

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

IMPRESSUM

HERAUSGEBER

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

REDAKTION

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

Dr. Corinna Volz-Zang, Pressestelle PEI
Tel.: +49-(0)6103-77-1093
E-Mail: Corinna.Volz-Zang@pei.de
Dr. Karin Weisser, Pharmakovigilanz PEI

LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

DRUCK

Druckerei Eberwein oHG, 53343 Wachtberg-Villip

VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

Das Bulletin zur Arzneimittelsicherheit erscheint viermal jährlich als Print- und PDF-Version.

Die Printversion kann bestellt oder abonniert werden bei: Pressestelle BfArM
Tel.: +49-(0)228-99-307-3256
Fax: +49-(0)228-99-307-3195
E-Mail: presse@bfarm.de

Die PDF-Version kann auf der Homepage beider Institute abgerufen (www.bfarm.de/bulletin und www.pei.de/bulletin-sicherheit) oder unter presse@bfarm.de abonniert werden.

ISSN (Print) 2190-0779
ISSN (Internet) 2190-0787

NACHDRUCK

mit Quellenangabe gestattet, jedoch nicht zu werblichen Zwecken. Belegexemplar erbeten.

Die Verwendung der neutralen Begriffe „Patient“, „Arzt“ etc. umfasst grundsätzlich weibliche und männliche Personen.

Die zu einzelnen Wirkstoffen genannten Präparate stellen aufgrund des Umfangs zugelassener Arzneimittel teilweise nur eine Auswahl dar, der keine Bewertung zugrunde liegt.

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

AUFFORDERUNG ZUR MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN UNERWÜNSCHTER ARZNEIMITTELWIRKUNGEN ODER IMPFKOMPLIKATIONEN

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

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

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

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

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

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

Darüber hinaus ist die Meldung von Verdachtsfällen von Impfkomplicationen (Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung) im Infektionsschutzgesetz vorgeschrieben (IfSG). Die namentliche Meldung durch einen Arzt ist hierbei an das Gesundheitsamt zu richten, das wiederum den gemeldeten Verdacht einer Impfkomplication der zuständigen Landesbehörde und dem Paul-Ehrlich-Institut zuleitet.

Meldepflichten im Zusammenhang mit unerwünschten Reaktionen oder Nebenwirkungen nach Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen sind im Transfusionsgesetz geregelt.

MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

Via Internet: Seit April 2009 haben BfArM und PEI ein gemeinsames Online-Erfassungssystem. Die Eingabemaske ist über <https://humanweb.pei.de> erreichbar.

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

// Codein: Risiko der Morphinintoxikation bei der Behandlung von Husten und Erkältungskrankheiten bei Kindern und Jugendlichen //

G. LAUKTIEN

(BfArM)

Für codeinhaltige Arzneimittel zur Schmerztherapie bei Kindern wurden im Rahmen eines europäischen Risikobewertungsverfahrens Anwendungsbeschränkungen zur Minimierung des Risikos einer Atemdepression beschlossen. In den verschiedenen EU-Ländern bestehen allerdings noch weitere Indikationen zur Anwendung bei Kindern, die in diesem Verfahren nicht berücksichtigt wurden. Das BfArM sieht die Notwendigkeit der Nutzen-Risiko-Bewertung auch für diese Indikationen und hat deshalb ein europäisches Folgeverfahren zur Beurteilung der Sicherheit von Codein, zum Beispiel bei der Behandlung von Husten und Erkältungskrankheiten, veranlasst.

Im Juni 2013 wurde das Risikobewertungsverfahren nach Art. 31 Richtlinie 2001/83/EG zu Codein in der Schmerzbehandlung bei Kindern abgeschlossen. Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) und die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) empfahlen einvernehmlich eine Reihe von Maßnahmen zur Risikominimierung für codeinhaltige Arzneimittel zur Schmerztherapie bei Kindern.¹

Die nachfolgende Entscheidung der Europäischen Kommission hat danach u. a. folgende Anwendungsbeschränkungen verbindlich festgelegt.

- Aufgrund des Risikos einer Atemdepression soll Codein nur zur Behandlung akuter, mäßig starker Schmerzen bei Kindern über zwölf Jahren und ausschließlich dann angewendet werden, wenn die Schmerzen nicht durch andere Schmerzmittel, wie etwa Paracetamol oder Ibuprofen, gelindert werden können. Codein darf bei Kindern im Alter von unter zwölf Jahren wegen des Risikos einer Opioidvergiftung aufgrund der variablen und unvorhersehbaren Verstoffwechslung von Codein zu Morphin nicht angewendet werden.
- Codein sollte in der niedrigsten wirksamen Dosis für die kürzestmögliche Zeit angewendet werden. Diese Dosis kann bis zu viermal täglich mit mindestens sechsstündigem Abstand eingenommen werden. Die maximale tägliche Dosis von Codein darf 240 mg nicht überschreiten. Die Dosis ist abhängig vom Körpergewicht (0,5–1 mg/kg). Die maximale Anwendungsdauer sollte auf drei Tage begrenzt sein.
- Codein ist bei Patienten kontraindiziert, von denen bekannt ist, dass sie Codein besonders schnell über das Leberenzym CYP2D6 verstoffwechseln (ultraschnelle CYP2D6-Metabolisierer), da das Risiko einer Morphinintoxikation bei diesen Patienten extrem hoch ist.
- Codein wird nicht empfohlen zur Anwendung bei Kindern, deren Atemfunktion möglicherweise beeinträchtigt ist, einschließlich Atemfunktionsstörungen durch neuromuskuläre Störungen, schwere Herz- oder Atemwegserkrankungen, Infektionen der oberen Atemwege oder Lungeninfektionen, Polytraumen oder umfangreiche operative Eingriffe.

Im o. g. Risikobewertungsverfahren wurde die Codeinanwendung bei Kindern mit beeinträchtigter Atmung also erheblich eingeschränkt. Da das Gesundheitsrisiko bei ultraschnellen Metabolisierern prin-

ziell auch in der Hustenindikation existiert, hat auch die Pharmacogenomics Working Party (PGWP) bei der Europäischen Arzneimittelagentur bekräftigt, dass die Anwendung von Codein bei Kindern angesichts der schwerwiegenden gesundheitlichen Folgen sorgfältig und umfassend überprüft werden sollte.¹

In Deutschland stehen codeinhaltige Hustenmittel als Mono- und Kombinationsarzneimittel zur Therapie des Reizhustens für Kinder bereits ab dem vollendeten zweiten Lebensjahr zur Verfügung. Codeinhaltige Arzneimittel zur Therapie von Erkältungskrankheiten sind jedoch in Deutschland, im Gegensatz zu einigen anderen europäischen Ländern, nicht zugelassen.

Vor diesem Hintergrund hat das BfArM im April 2014 ein Risikobewertungsverfahren (Folgereferral) auf europäischer Ebene ausgelöst, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis von codeinhaltigen Antitussiva für Kinder und Jugendliche auch in den noch verbliebenen Indikationen zu überprüfen.

WIRKUNGSWEISE UND METABOLISMUS

Für die Behandlung des unproduktiven Hustens werden schwach wirksame Opiode mit geringer Suchtgefahr eingesetzt. Agonisten des μ -Opioidrezeptors setzen die Empfindlichkeit des medullären Atemzentrums gegenüber dem CO_2 -Partialdruck im Blut herab. Sie unterdrücken auch medulläre Zentren, die an der Regulation des Atemrhythmus beteiligt sind. Die Atemdepression tritt bei gesunden Probanden schon bei Standarddosen auf.²

Als Prodrug muss Codein durch das Leberenzym CYP2D6 zunächst zu Morphin (ca. 10 %) demethyliert werden, um wirken zu können. Bei langsamen Metabolisierern (slow metaboliser) ist daher die Wirkung unzureichend, bei sehr schnellen Metabolisierern (ultra rapid metaboliser) kann es zu den gefürchteten Morphinintoxikationen kommen.³

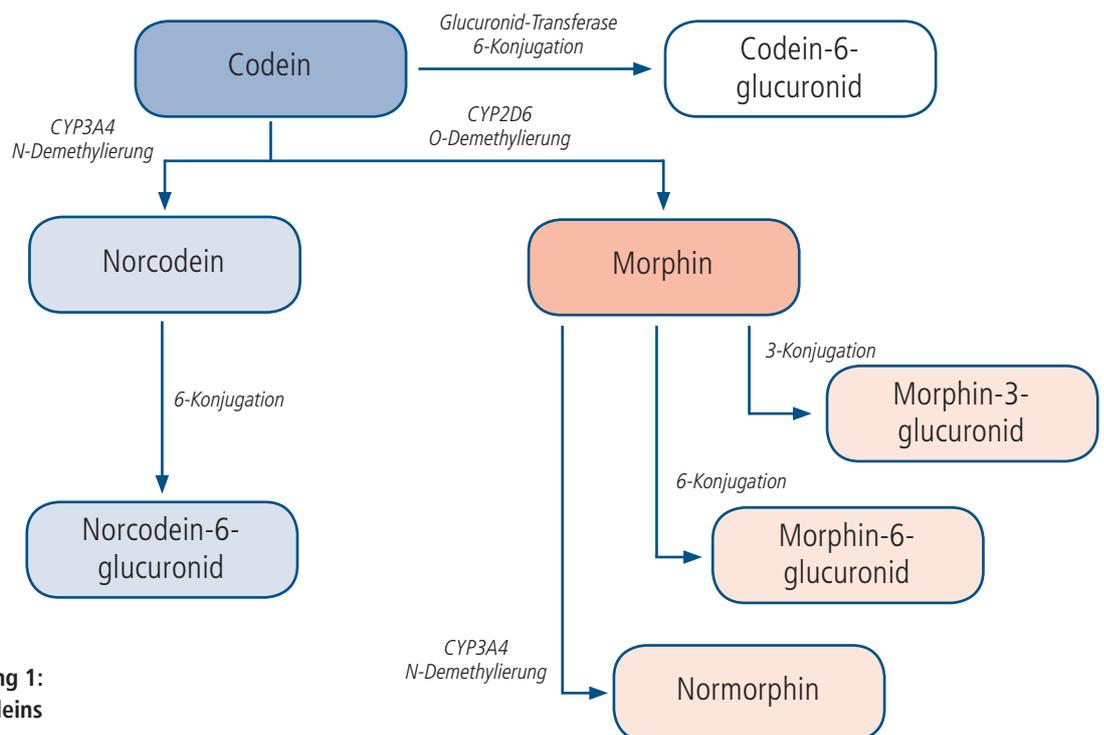


Abbildung 1:
Metabolismus des Codeins
Quelle: modifiziert nach⁴

CYP2D6-POLYMORPHISMUS

Das Therapierisiko in der Anwendung von Codein bei Kindern konnte in Zusammenhang mit dem genetischen Polymorphismus des für Codeinabbau maßgeblichen Leberenzym CYP2D6 und des daraus resultierenden kaum vorhersehbaren Wirkungsgrads des Codeins gebracht werden. Fünf bis zehn Prozent der europäischen Bevölkerung weisen eine genetische Sonderform von CYP2D6 auf, das an einer Vielzahl von Biotransformationsreaktionen von Arzneistoffen beteiligt ist. Bei den betroffenen Patienten gibt es unterschiedliche Varianten von CYP2D6. Dies kann dazu führen, dass Codein sehr langsam oder überhaupt nicht verstoffwechselt werden kann. Eine ebenso mögliche Duplikation beziehungsweise Multiplikation von CYP2D6-Genen ist mit der Folge einer starken Zunahme der Enzymmenge die genetische Basis für den Phänotyp der ultraschnellen Metabolisierer.

Schätzungen für die Prävalenz von ultraschnellen Metabolisierern in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen sind in folgender Übersicht zusammengefasst:⁵

Bevölkerungsgruppe	Prävalenz in %
Afrikaner/Äthiopier	29 %
Afroamerikaner	3,4 % bis 6,5 %
Asiaten	1,2 % bis 2 %
Kaukasier	3,6 % bis 6,5 %
Griechen	6,0 %
Ungarn	1,9 %
Nordeuropäer	1 % bis 2 %

UAW-VERDACHTSFÄLLE ZU CODEINHALTIGEN ARZNEIMITTELN IM KINDESALTER

Aus Deutschland liegt dem BfArM für den Zeitraum Januar 1978 bis August 2012 für Codein eine Meldung zu einem Todesfall im Kindesalter vor.⁶ Bei zwei dreijährigen eineiigen Zwillingen, die im Rahmen einer Erkältung mit Codein behandelt worden waren, kam es zu einer Codeinvergiftung. Diese führte bei einem Zwilling zum Tod; der andere Zwilling konnte erfolgreich wiederbelebt werden. Beide Kinder waren schnelle Metabolisierer und wiesen hohe Opiatspiegel im Blut auf. Die Dosierung des Arzneimittels war nicht mit Hilfe des beigelegten Messlöffels erfolgt, sodass eine Überdosierung nicht sicher ausgeschlossen werden kann. In der nationalen Datenbank zu unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen liegen dem BfArM weitere Berichte zu Abgeschlagenheit, Schläfrigkeit und Atemnot bei Kindern nach Anwendung von Codein vor, wobei in den meisten Fällen von einer versehentlichen Überdosierung berichtet wurde.

Da bei rund zehn Prozent der nordeuropäischen Bevölkerung mit fehlender Wirkung oder Morphinintoxikation zu rechnen ist, sollte Codein nur bei strenger Indikation angewendet werden. Dennoch wurde im Jahr 2011, nach Angabe der IMS Health, in Deutschland 12.259 Kindern Codein verschrieben, entsprechend 0,34 Prozent aller Kinder und Jugendlichen in der gesetzlichen Krankenversicherung.⁷

AKTUELLE THERAPIEMPFEHLUNGEN

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) hat in ihrer Leitlinie Husten ausgeführt, dass Antitussiva nur in Ausnahmefällen (z. B. bei stark gestörtem Nachtschlaf)

kurzfristig therapeutisch eingesetzt werden sollen.⁸ Antitussiva sollten nicht bei produktivem Husten, insbesondere bei vorgeschädigten Lungen (z. B. Bronchiektasien, zystische Fibrose), gegeben werden.⁹ Ihr Einsatzgebiet ist vor allem der quälende nächtliche, unproduktive Reizhusten.

Die Verwendung nicht codeinhaltiger Präparate ist der Gabe von Codeinderivaten vorzuziehen. Die aktuellen Warnhinweise in der Schmerzindikation – „Codein bei Kindern mit Atemproblemen nicht anzuwenden“ – lassen eine mögliche zukünftige Anwendung des Codeins in der antitussiven Indikation aus Sicht des BfArM nur eingeschränkt zu. Mit dem neuen Risikobewertungsverfahren sollen auf europäischer Ebene weitergehende Maßnahmen zur Risikominimierung bei der Behandlung von Husten und Erkältungskrankheiten bei Kindern und Jugendlichen auf regulatorischer Ebene erreicht werden.

FAZIT

Das Therapierisiko bei der Anwendung von Codein im Kindesalter steht im Zusammenhang mit dem genetischen Polymorphismus des für den Codeinabbau maßgeblichen Leberenzym CYP2D6. Patienten, die Codein sehr schnell zu Morphin metabolisieren, sind dabei dem erhöhten Risiko einer Atemdepression ausgesetzt. Die Indikationsstellung muss daher sehr sorgfältig erfolgen. Nach den bereits beschlossenen Maßnahmen zur Risikominimierung in der Schmerzindikation hat das BfArM die ergänzende Überprüfung der Nutzen-Risiko-Bewertung in den noch verbliebenen Anwendungsgebieten, insbesondere als Antitussivum, auf europäischer Ebene veranlasst.

REFERENZEN

1. EMA: Restrictions on use of codeine for pain relief in children – CMDh endorses PRAC recommendation. 28 June 2013, EMA/385716/2013; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Codeine_containing_medical_products/Position_provided_by_CMDh/WC500144850.pdf
2. Aktories K et al. (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Urban & Fischer, München 2009:233
3. Mutschler E et al.: Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2012:104
4. Crews KR et al.: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. Clin Pharmacol Ther. 2014;95(4):376-382
5. Tremlett MR: Wither codeine? Paediatr Anaesth. 2013;23(8):677-683
6. Aktuelle Risikoinformationen: Codein: Genetischer Polymorphismus – Todesfälle bei Kindern. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 3/2012:40
7. EMA: Assessment report for codeine-containing medicinal products indicated in the management of pain in children. 24 June 2013, EMA/441891/2013; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Codeine_containing_medical_products/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500147065.pdf
8. DEGAM: DEGAM-82 Leitlinie Nr. 11: Husten. Stand Februar 2014; http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/Langfassung_Leitlinie_Husten_20140323.pdf
9. Morice AH et al.: Understanding cough. Eur Respir J. 2002;19(1):6-7

// Zolpidem im Zusammenhang mit eingeschränkter Fahrtüchtigkeit, Verkehrsunfällen und Schlafwandeln – europäisches Risikobewertungsverfahren //

M. HUBER

K. SHERWOOD

(BfArM)

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) empfiehlt Änderungen der Produktinformationen für zolpidemhaltige Arzneimittel, um das Risiko einer eingeschränkten Fahrtüchtigkeit, von Verkehrsunfällen und Schlafwandeln zu senken. Die Bewertung erfolgte im Rahmen eines Risikobewertungsverfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG. Im April 2014 wurde diese Empfehlung durch die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren bei Humanarzneimitteln (CMDh) bestätigt. Sobald die endgültige Entscheidung der Europäischen Kommission vorliegt, werden die empfohlenen Änderungen in Deutschland umgesetzt.

Zolpidem ist ein kurzwirksames Hypnotikum aus der Gruppe der Imidazopyridine und besitzt sowohl sedierende als auch hypnotische Eigenschaften. Bei dem Wirkstoff handelt es sich um einen spezifischen GABA-Agonist. Zolpidemhaltige Arzneimittel – der Wirkstoff liegt in Form des Tartratsalzes vor – sind in Deutschland und anderen europäischen Ländern zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen zugelassen. In den Fachinformationen der entsprechenden Arzneimittel wird darauf hingewiesen, dass Hypnotika/Sedativa nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden sollten. Die empfohlene Tagesdosis für Erwachsene, die nicht überschritten werden sollte, beträgt 10 mg Zolpidemtartrat. Bei älteren oder geschwächten Patienten wird eine reduzierte Tagesdosis von 5 mg empfohlen, die nur im Ausnahmefall überschritten werden sollte. Auch bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion beträgt die Dosierung aufgrund einer verringerten Clearance und verzögerten Metabolisierung des Wirkstoffes 5 mg. Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sollte Zolpidem nicht angewendet werden. Die Einnahme von Zolpidem erfolgt abends direkt vor dem Schlafengehen oder im Bett. Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein und im Allgemeinen nur wenige Tage bis zu zwei Wochen betragen. Einschließlich der schrittweisen Absetzphase sollten vier Wochen Behandlungsdauer nicht überschritten werden. Eine im Einzelfall erforderliche Behandlung über diesen Zeitraum hinaus sollte nicht ohne erneute klinische Beurteilung des Patientenzustands erfolgen.

SICHERHEITSBEDENKEN: EINGESCHRÄNKTE FAHRTÜCHTIGKEIT UND SCHLAFWANDELN

Im Februar 2013 diskutierte der PRAC der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) im Rahmen eines Signalverfahrens über die Ergebnisse einer Abfrage in EudraVigilance, der europäischen Datenbank von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW), zu Fällen von eingeschränkter Fahrtüchtigkeit und Verkehrsunfällen in Zusammenhang mit der Anwendung von Zolpidem.¹ Die Datenbankabfrage wurde von der italienischen Arzneimittelbehörde AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) durchgeführt. Im Anschluss wurde der Zulassungsinhaber des Referenzarzneimittels für Zolpidem aufgefordert, eine kumulative Übersicht zu eingeschränkter Fahrtüchtigkeit, Verkehrsunfällen und Schlafwandeln vorzulegen. Diese Auswertung des Zulassungsinhabers sollte neben UAW-Fällen aus der Spontanberichterstattung auch klinische Studien sowie die publizierte Literatur berücksichtigen. In Anbetracht der vorgelegten Daten und aufgrund der Tatsache, dass die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA

(Food and Drug Administration) im Mai 2013 diesbezügliche Änderungen der Produktinformationen für zolpidemhaltige Arzneimittel (einschließlich Änderungen der Dosierung) bekannt gab,² sah die italienische Behörde weiteren Handlungsbedarf. Im Juli 2013 wurde daraufhin ein Risikobewertungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Zolpidem initiiert und dieses an den PRAC verwiesen.³

DAS EUROPÄISCHE RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN

Nach Einleitung des Risikobewertungsverfahrens wurden der niederländische und italienische PRAC-Vertreter als Berichterstatter beziehungsweise Co-Berichterstatter benannt. Gegenstand des Verfahrens war die Bewertung aller Daten zum Nutzen und Risiko zolpidemhaltiger Arzneimittel einschließlich der Effektivität bei niedrigeren Dosierungen.

Im PRAC wurden zwei Bewertungsrounds durchgeführt. Auf der Sitzung des PRAC im März 2014 wurde der mit den Behörden der Mitgliedsländer abgestimmte Bericht der Berichterstatter diskutiert und eine finale Empfehlung des PRAC verabschiedet.^{4,5}

BEWERTUNG DURCH DEN PRAC UND WISSENSCHAFTLICHE EMPFEHLUNG⁵

Daten zur Sicherheit

Die Auswertung der Einzelfallberichte zu eingeschränkter Fahrtüchtigkeit und Schlafwandeln ergab, dass in den meisten Fällen 10 mg Zolpidem eingenommen worden waren. Dies lässt sich durch die deutlich höheren Anwendungszahlen dieser Dosierung erklären. Es liegen jedoch auch Fallberichte zu einer Dosierung von 5 mg Zolpidem vor. In den nach der Zulassung erhobenen Daten (Post-Marketing-Daten) wurde beobachtet, dass die gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, die einen Einfluss auf das zentrale Nervensystem haben, der Hauptrisikofaktor für Schlafwandeln und eingeschränkte Fahrtüchtigkeit waren. Diese Beobachtung wurde durch Daten aus der Literatur gestützt: Hier wurde gezeigt, dass die gleichzeitige Gabe beispielsweise von Chlorpromazin, Imipramin sowie anderen Antidepressiva die sedierenden Effekte von Zolpidem verstärken kann, mit der möglichen Folge eingeschränkter Fahrtüchtigkeit einschließlich Verkehrsunfällen.

Der gleichzeitige Konsum von Alkohol oder Drogen wurde ebenfalls als Risikofaktor ermittelt. Epidemiologische Studien hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen der Anwendung von Zolpidem und dem Risiko für Verkehrsunfälle waren inkonsistent. In einer Studie wurde jedoch ein höheres Risiko bei Anwendung von Zolpidem in einer höheren als der empfohlenen Dosierung gezeigt.

Andere veröffentlichte Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Zolpidem während der Nacht und einer eingeschränkten Fahrtüchtigkeit am nächsten Morgen. Bei Anwendung von Zolpidem vor dem Schlafengehen fand sich ein entsprechender Zusammenhang hingegen nicht. Weiterhin wurden vom PRAC auch die Empfehlungen aus dem DRUID-Projekt (DRUID – Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines) berücksichtigt.⁶ Diese empfehlen unter anderem, dass Patienten nach Einnahme von Zolpidem acht Stunden schlafen sowie auf den gleichzeitigen Konsum von Alkohol verzichten sollten.

In Anbetracht der genannten Punkte erachtete der PRAC eine Änderung der Dosierungsempfehlung für angezeigt: Zolpidem sollte in einer Einzeldosis unmittelbar zum Schlafengehen eingenommen und die Anwendung im Lauf derselben Nacht nicht wiederholt werden.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

In Anbetracht der Sicherheitsbedenken in Zusammenhang mit der Anwendung von Zolpidem liegt die Vermutung nahe, dass sich das Risiko von eingeschränkter Fahrtüchtigkeit, Schlafwandeln und Verkehrsunfällen durch eine Dosisreduktion senken lässt. Im Rahmen des Risikobewertungsverfahrens wurden daher auch Daten zur Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Zolpidem in unterschiedlichen Dosierungen (5 bzw. 10 mg) bewertet. Trotz mehrerer Studien zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Zolpidem bei Gesunden bzw. Patienten ist die Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik nur selten beschrieben. Basierend auf Daten aus der Literatur kann jedoch geschlussfolgert werden, dass für die meisten pharmakodynamischen Variablen eine Abhängigkeit von der Pharmakokinetik besteht. Bezüglich der Wirkungsdauer von Zolpidem zeigten die meisten Studien, dass die pharmakodynamischen Effekte acht Stunden nach der Einnahme nicht mehr vorhanden waren. Einschränkend muss allerdings gesagt werden, dass die meisten Studien nur eine kleine Anzahl von Probanden umfassten.

Weiterhin wurde der Einfluss verschiedener Faktoren wie Alter oder eingeschränkte Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Zolpidem untersucht. Bei älteren Personen war die Exposition gegenüber Zolpidem erhöht sowie die Clearance im Vergleich zu Jüngeren deutlich reduziert. Wie erwähnt, beträgt die empfohlene Anfangsdosis bei Älteren derzeit 5 mg Zolpidem pro Tag. Eine Einschränkung der Leberfunktion ist ebenfalls mit höheren Zolpidemkonzentrationen im Blut sowie einer verlangsamten Ausscheidung verbunden. Die empfohlene initiale Dosis beträgt auch bei diesen Patienten derzeit 5 mg täglich.

Wirksamkeit von Zolpidem

Als Bestandteil des Verfahrens waren auch die verfügbaren Daten zur Wirksamkeit von 5 bzw. 10 mg Zolpidem, insbesondere zu Vergleichen zwischen beiden Dosierungen unter Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Unterschiede, vorzulegen. Randomisierte klinische Studien belegen die Wirksamkeit der Dosis von 10 mg Zolpidem in der zugelassenen Indikation. Die 5-mg-Dosis hingegen war – im Vergleich zu 10 mg – bezogen auf die Gesamtpopulation weniger wirksam. 5 mg erwiesen sich bei einigen Patienten aber als wirksam, beispielsweise bei älteren Personen.

Da die verfügbaren Daten nicht durchgängig zeigten, dass eine niedrigere Dosierung ausreichend wirksam ist, sprach sich der PRAC für die Beibehaltung der derzeitigen Dosierungsempfehlungen für die Anwendung von Zolpidem bei Erwachsenen aus. Diese Empfehlung berücksichtigt auch die Tatsache, dass eine niedrigere Dosis das Risiko für eingeschränkte Fahrtüchtigkeit und Schlafwandeln nicht wesentlich reduziert. Zusätzlich besteht die Gefahr, dass die Einnahme einer möglicherweise nicht ausreichend wirksamen Menge Zolpidem im Gegenzug zusätzliche Dosen im Lauf der Nacht nach sich zieht, was wiederum das Risiko für Verkehrsunfälle am nächsten Tag erhöhen würde.

Auf der anderen Seite sind 5 mg Zolpidem bei bestimmten Patientengruppen ausreichend wirksam. Die derzeitigen Dosierungsempfehlungen für Ältere sowie Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion bleiben daher unverändert.

Da sowohl die erwünschten als auch die unerwünschten Effekte von Zolpidem im Normalfall bis zu acht Stunden andauern, empfahl der PRAC weiterhin die Aufnahme von Warnhinweisen in die Produktinformation: Diese machen darauf aufmerksam, dass das Risiko für eingeschränkte Fahrtüchtigkeit erhöht ist, wenn der Zeitabstand zwischen der Einnahme von Zolpidem und der Ausübung der Tätigkeiten, die Aufmerksamkeit und Reaktionsvermögen erfordern, weniger als acht Stunden beträgt.

EMPFEHLUNGEN DES PRAC

Nach sorgfältiger Abwägung aller verfügbaren Daten kam der PRAC zu dem Schluss, dass der Nutzen von Zolpidem die Risiken weiterhin überwiegt – unter der Voraussetzung, dass die Fach- und Gebrauchsinformationen für zolpidemhaltige Arzneimittel entsprechend geändert und ergänzt werden. Die vorgesehenen wesentlichen Änderungen der Fachinformation sind:

- Abschnitt 4.2 enthält die Empfehlung, dass Zolpidem einmalig direkt vor dem Schlafengehen eingenommen und die Anwendung in derselben Nacht nicht wiederholt werden sollte. Die Gesamtdosis pro Tag beträgt 10 mg.
- Auf Risikofaktoren für eine eingeschränkte Fahrtüchtigkeit wird hingewiesen: Der Zeitabstand zwischen der Einnahme von Zolpidem und der Ausübung von Tätigkeiten, die Aufmerksamkeit und Reaktionsvermögen erfordern, beträgt weniger als acht Stunden; die eingenommene Menge Zolpidem ist höher als empfohlen; gleichzeitig werden andere Arzneimittel mit Einfluss auf das zentrale Nervensystem oder Alkohol bzw. Drogen eingenommen. Die Empfehlung aus dem Abschnitt 4.2 zur Anwendung wird nochmals hervorgehoben.
- Im Abschnitt 4.5 wird u. a. auf mögliche Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, die einen Einfluss auf das zentrale Nervensystem haben, hingewiesen.
- Abschnitt 4.7 wird neu gefasst, um über die Risiken im Hinblick auf die Fahrtüchtigkeit zu informieren. Insbesondere wird auf die Notwendigkeit eines mindestens achtstündigen Abstands zwischen der Einnahme von Zolpidem und beispielsweise dem Führen von Fahrzeugen hingewiesen.
- Im Abschnitt 5.1 werden die Ergebnisse zur Wirksamkeit von 5 und 10 mg Zolpidem aus zwei randomisierten doppelblinden Studien aufgeführt.

Entsprechende Änderungen wurden auch für die Gebrauchsinformation empfohlen.

WEITERE SCHRITTE DES VERFAHRENS UND UMSETZUNG IN DEUTSCHLAND

Die Empfehlung des PRAC vom März 2014 wurde an die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) übermittelt, da es keine zentral zugelassenen zolpidemhaltigen Arzneimittel gibt. Über den Verfahrensablauf informiert die Abbildung.



Abbildung:
Ablauf Risikobewertungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/31/EG

REFERENZEN

1. EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – Minutes of the meeting on 4-7 February 2013. 7 March 2013, EMA/162000/2013; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/03/WC500140486.pdf
2. FDA: FDA Drug Safety Communication: FDA approves new label changes and dosing for zolpidem products and a recommendation to avoid driving the day after using Ambien CR. 5-14-2013; <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm352085.htm>
3. EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 8-11 July 2013, 12/07/2013
4. EMA: PRAC recommends product information of zolpidem be updated with new advice to minimise the risk of next-morning impaired driving ability and mental alertness. 07 March 2014; EMA/129598/2014
5. PRAC Assessment report (noch nicht veröffentlicht)
6. DRUID – Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines. http://www.druid-project.eu/Druid/EN/Home/home_node.html
7. EMA: CMDh endorses new advice to minimise risk of next-morning impaired driving ability and mental alertness with zolpidem. 25 April 2014, EMA/240581/2014
8. EMA: Zolpidem-containing medicines; http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Zolpidem-containing_medicines/human_referral_prac_000030.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

In der Aprilsitzung der CMDh wurde die Empfehlung des PRAC, die Produktinformationen zolpidemhaltiger Arzneimittel anzupassen, geprüft und durch die überwiegende Mehrheit der Vertreter bestätigt.⁷

Da keine Einstimmigkeit herrschte, wurde die Position der CMDh an die Europäische Kommission übermittelt, damit diese einen für alle Mitgliedsländer bindenden Beschluss („Kommissionsentscheidung“) fasst. Mit einer Entscheidung wird im Sommer dieses Jahres gerechnet.

Der Durchführungsbeschluss der Kommission richtet sich an die Mitgliedsländer und wird in Deutschland mittels Stufenplanbescheid umgesetzt werden. In diesem Bescheid werden den Zulassungsinhabern für zolpidemhaltige Arzneimittel die notwendigen Textanpassungen mitgeteilt sowie eine Frist gesetzt werden, bis wann die Anpassungen umgesetzt sein müssen.

Die Veröffentlichung eines Rote-Hand-Briefs ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgesehen. Dieser Artikel sowie die Veröffentlichungen auf der Homepage des BfArM jeweils zum Zeitpunkt der Einleitung des Verfahrens, zur PRAC-Empfehlung, zur CMDh-Bestätigung sowie zukünftig zum Stufenplanbescheid dienen zur Verbreitung der relevanten Informationen.

Alle Dokumente der EMA werden auf der Website der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) veröffentlicht.⁸

FAZIT

PRAC und CMDh empfehlen Änderungen der Produktinformationen zolpidemhaltiger Arzneimittel. Diese beinhalten hauptsächlich das stärkere Hervorheben der Risiken für Beeinträchtigungen des Fahrvermögens, der Aufmerksamkeit und des Reaktionsvermögens sowie die Verstärkung der Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zur Minimierung dieser Risiken. Vorgesehen sind Textanpassungen der Fachinformation in den Kapiteln Dosierung, Warnhinweise, Wechselwirkungen, Verkehrstüchtigkeit und Pharmakodynamische Eigenschaften sowie entsprechende Änderungen in der Gebrauchsinformation.

PRAC und CMDh sprechen sich dafür aus, die empfohlene Tagesdosierung von 10 mg Zolpidem beizubehalten. Diese Dosis darf nicht überschritten werden. Patienten sollen die niedrigste effektive Dosis einmalig direkt vor dem Schlafengehen einnehmen und das Arzneimittel nicht nochmals während derselben Nacht anwenden. Bei älteren Patienten sowie Patienten mit reduzierter Leberfunktion bleibt die empfohlene Dosis 5 mg Zolpidem pro Tag. Weiterhin wird empfohlen, bis acht Stunden nach Einnahme von Zolpidem nicht Auto zu fahren oder Tätigkeiten auszuüben, die mentale Aufmerksamkeit und Reaktionsvermögen benötigen. Zolpidem sollte nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln eingenommen werden, die einen Einfluss auf das zentrale Nervensystem haben. Entsprechend sollten weder Alkohol noch andere psychoaktive Substanzen zusammen mit Zolpidem angewendet werden.

V. STRASSMANN
(BfArM)

// Europäisches Risikobewertungsverfahren zur dualen Inhibition des Renin-Angiotensin-Systems //

Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) werden insbesondere zur Therapie des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz eingesetzt. ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor (AT₁)-Antagonisten und der direkte Renininhibitor Aliskiren zählen zu den Hemmstoffen des RAS. Der europäische Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) hat im Rahmen eines Risikobewertungsverfahrens die Risiken der Kombination verschiedener RAS-Hemmstoffe bewertet. Er kommt zu dem Ergebnis, dass die duale Kombination solcher Substanzen nicht zu empfehlen ist. Insbesondere Patienten mit diabetischer Nephropathie sollen nicht mit einer Kombination aus ACE-Hemmern und AT₁-Antagonisten behandelt werden. Für den Fall, dass eine duale Kombinationstherapie als absolut notwendig angesehen wird, sollte sie nur unter Aufsicht eines Spezialisten unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion, der Elektrolytwerte und des Blutdrucks erfolgen. Die Kombination von Aliskiren mit ACE-Hemmern oder AT₁-Antagonisten ist bei Patienten mit Diabetes und Niereninsuffizienz weiterhin kontraindiziert.

Das Renin-Angiotensin-System (RAS) beziehungsweise Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) ist ein hormonelles System zur Regulation von Blutdruck, Salz- und Flüssigkeitshaushalt. Arzneimittel zur Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems werden insbesondere zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz eingesetzt. Dabei werden drei Substanzklassen von RAS-Hemmstoffen unterschieden: Hemmstoffe des Angiotensin-Conversions-Enzyms (ACE), Antagonisten an Angiotensin-II-Rezeptoren des Subtyps 1 (sogenannte AT₁-Antagonisten oder Sartane) und direkte Renininhibitoren wie Aliskiren.

Das Konzept der dualen RAS-Blockade basiert auf der Hypothese, dass der kombinierte Einsatz von Hemmstoffen des RAS zu einer weitreichenderen Blockade als die jeweilige Monotherapie führt. Es wurde angenommen, dass dadurch auch eine bessere Kontrolle des Blutdrucks und eine höhere Nephro- und Kardioprotektion erzielt werden könnte. Die Hypothese wurde vor allem auf in klinischen Studien beobachtete Verbesserungen von Surrogatparametern wie Blutdruck und Proteinurie gestützt.^{1,2}

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der dualen Kombinationstherapie von Aliskiren mit ACE-Hemmern oder AT₁-Antagonisten wurde bereits im Jahr 2012 im Rahmen eines Risikobewertungsverfahrens (Artikel-20-Verfahren) durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA diskutiert, nachdem Daten der ALTITUDE-Studie auf ein höheres Risiko für Nierenversagen, Hypotension und Hyperkaliämie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Niereninsuffizienz und/oder kardiovaskulärer Erkrankung bei Kombination von Aliskiren mit ACE-Hemmern oder AT₁-Antagonisten im Vergleich zur Monotherapie mit ACE-Hemmern oder AT₁-Antagonisten hingewiesen hatten.³ Seitdem ist die Anwendung von Aliskiren mit ACE-Hemmern oder AT₁-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes oder moderater bis schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert. Für alle anderen Patienten wird die entsprechende Kombination mit Aliskiren nicht empfohlen. Darüber wurde im Februar 2012 in einem Rote-Hand-Brief informiert.

Eine Zulassung für die duale Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern und AT₁-Antagonisten besteht für die AT₁-Antagonisten Candesartan und Valsartan als Zusatz zu ACE-Hemmern bei Herzinsuffizienz. Andere Anwendungsgebiete der dualen Blockade wie die Behandlung des Bluthochdrucks oder der dia-

betischen Nephropathie wurden vielfach in Fachjournals diskutiert, jedoch liegen dafür nur begrenzt Daten zu positiven Effekten auf klinisch relevante Endpunkte wie Gesamtmortalität oder kardiovaskuläre Mortalität in Langzeitstudien vor.^{1,2} Entsprechende Zulassungen für die duale Kombinationstherapie bestehen nicht für RAS-Hemmstoffe.

RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN ZUR DUALEN RAS-BLOCKADE

Das Risikobewertungsverfahren zur dualen Kombinationstherapie für die Substanzklassen der ACE-Hemmer, AT₁-Antagonisten und Aliskiren wurde auf der Grundlage des Artikels 31 der Richtlinie 2001/83/EC im April 2013 wegen Sicherheitsbedenken eingeleitet. Die Sicherheitsbedenken bestanden in Bezug auf ein erhöhtes Risiko für Hyperkaliämie, Hypotension und akutes Nierenversagen unter dualer Therapie im Vergleich zur Monotherapie.⁴ Parallel zu den Sicherheitsaspekten bestanden ferner Bedenken in Bezug auf mögliche fehlende positive Effekte auf die Gesamtmortalität. Diese gründeten sich insbesondere auf Ergebnisse einer Metaanalyse aus klinischen Studien von Makani et al. zur dualen Therapie.⁵ Daneben wurde im Jahr 2013 bekannt, dass die VA-NEPHRON-D-Studie, die den Nutzen der dualen Therapie mit Losartan und Lisinopril im Vergleich zur Monotherapie mit Losartan bei der Behandlung von Patienten mit diabetischer Nephropathie untersuchte, wegen einer erhöhten Rate von akutem Nierenversagen und Hyperkaliämie unter Kombinationstherapie vorzeitig abgebrochen worden war.^{6,7} Zusätzlich ergaben sich Bedenken zum Nutzen-Risiko-Verhältnis einer dualen Therapie basierend auf den Daten der ONTARGET-Studie, in der unter dualer Kombination von Ramipril und Telmisartan bei Patienten mit atherosklerotischen Gefäßerkrankungen oder Typ-2-Diabetes mit nachgewiesenen Endorganschäden ein erhöhtes Risiko für akute Dialyse und Hyperkaliämie beobachtet wurde, ohne dass ein klinischer Nutzen der dualen Kombination im Vergleich zur Monotherapie erkennbar war.^{8,9}

Von dem Risikobewertungsverfahren waren in Europa 18.800 Arzneimittelzulassungen und etwa 800 pharmazeutische Unternehmer betroffen. Das Verfahren wurde durch Italien als gesamtverantwortlichen Rapporteur und neun Co-Rapporteure betreut. Deutschland war als Co-Rapporteur für die Bewertung der Daten zu Eprosartan, Olmesartan und Ramipril verantwortlich. Das Risikobewertungsverfahren betraf lediglich die duale Kombination von ACE-Hemmern, AT₁-Antagonisten oder Aliskiren, nicht aber Kombinationen mit weiteren blutdrucksenkenden Mitteln.

Im Rahmen des Verfahrens wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis der dualen Kombinationstherapie in verschiedenen Anwendungsbereichen diskutiert, insbesondere bei Patienten mit Diabetes und Niereninsuffizienz oder mit chronischer Nierenerkrankung. Eine Vielzahl an klinischen Studien, Metaanalysen und auch Empfehlungen von klinischen Leitlinien wurde dabei bewertet und diskutiert.

BEWERTETE STUDIEN

Metaanalyse von Makani et al.

Die von Makani et al. publizierte Metaanalyse beruhte auf einem systematischen Review zu klinischen Studien, in denen eine duale RAS-Blockade mit Monotherapie verglichen worden war.⁵ Dabei wurden Studien berücksichtigt, die zwischen Januar 1990 und August 2012 publiziert worden waren und über Daten zur Wirksamkeit über mindestens ein Jahr oder Daten zur Sicherheit über mindestens vier Wochen berichteten. Insgesamt wurden 33 klinische Studien mit 68.405 Patienten mit einer mittleren Beobachtungsdauer von 52 Wochen identifiziert. Die Studien schlossen verschiedene Patienten und Anwendungsgebiete ein, darunter Patienten mit Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, chronischen Nierenerkrankungen oder diabetischer Nephropathie. Im Vergleich zur Monotherapie zeigte sich unter dualer Blockade ein erhöhtes Risiko für Hyperkaliämie (Relatives Risiko [RR] 1,55; 95 %-Konfidenzintervall

[KI]: 1,32–1,82), Hypotension (RR 1,66; 95 %-KI: 1,38–1,98) und Nierenversagen (RR 1,41; 95 %-KI: 1,09–1,84). Daten zur Gesamtmortalität waren aus sieben klinischen Studien mit insgesamt 56.824 Patienten verfügbar. Im Vergleich zur Monotherapie wurden unter der dualen Therapie die Gesamtmortalität (RR 0,97; 95 %-KI: 0,89–1,06) und die kardiovaskuläre Mortalität (RR 0,96; 95 %-KI: 0,88–1,05) nicht signifikant beeinflusst. Unter dualer Therapie traten weniger Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz (RR 0,82; 95 %-KI: 0,74–0,92) im Vergleich zur Monotherapie auf.

Die Ergebnisse der Metaanalyse zur Gesamtmortalität, zur kardiovaskulären Mortalität und zu Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz werden im Wesentlichen durch große klinische Studien in verschiedenen Patientenpopulationen geprägt, deren Charakteristika in Tabelle 1 zusammengefasst sind.

Die klinischen Studien wurden von den Autoren zusätzlich in Subgruppen von Studien bei Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz aufgeteilt. Die entsprechenden Studien der Subkohorte mit Herzinsuffizienz waren CHARM Added, Val-HEFT und VALIANT. In der Gruppe der Studien von Patienten ohne Herzinsuffizienz hatten die Studien ONTARGET und ALTITUDE das größte Gewicht. In der Gruppe der Studien bei Patienten ohne Herzinsuffizienz war die Gesamtmortalität (Kombinations- versus Monotherapie) erhöht (RR 1,07; 95 %-KI: 1,00–1,14). In der Herzinsuffizienz-Studiengruppe erfolgten weniger Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz (RR 0,77; 95 %-KI: 0,68–0,88). In Bezug auf das Risiko für Hyperkaliämie und Hypotonie gab es keine Unterschiede zwischen den Kohorten mit und ohne Herzinsuffizienz. Das Risiko für Nierenversagen war in der Kohorte der Studien mit Herzinsuffizienz erhöht (RR 2,19; 95 %-KI: 1,82–2,65). Die Tabellen 2 bis 4 geben einen Überblick über die wesentlichen Ergebnisse der Metaanalyse.

Tabelle 1:
Charakteristika der klinischen Studien mit der größten Gewichtung in der Metaanalyse von Makani et al.⁵

Studie	Patientenpopulation	Zahl der Patienten	mittleres Alter	Dauer der Nachverfolgung (Wochen)	RAS-Kombination	RAS-Monotherapie
Kohorte mit Herzinsuffizienz						
CHARM Added	Herzinsuffizienz mit Ejektionsfraktion ≤ 40 %	2.548	64	178	ACE-Hemmer + Candesartan	ACE-Hemmer
Val-HEFT	Herzinsuffizienz NYHA Klasse II-IV	5.010	63	100	ACE-Hemmer + Valsartan	ACE-Hemmer
VALIANT	akuter Myokardinfarkt mit Herzinsuffizienz oder linksventrikulärer Dysfunktion	14.703	65	107	Captopril + Valsartan	Captopril oder Valsartan
Kohorte ohne Herzinsuffizienz						
ALTITUDE	diabetische Nephropathie	8.561	65	139	ACE-Hemmer oder AT ₁ -Antagonist + Aliskiren	Aliskiren
ONTARGET	atherosklerotische Gefäßerkrankung oder Diabetes mit Endorganschäden	25.620	67	243	Ramipril + Telmisartan	Ramipril oder Telmisartan

Tabelle 2:
Gepoolte Risikoschätzer für die Gesamtkohorte

Ergebnisse der Metaanalyse von Makani et al.⁵ zum Effekt der dualen Therapie im Vergleich zur Monotherapie

Endpunkte	Ereignisse/Zahl der Patienten (prozentualer Anteil) insgesamt		gepooltes Relatives Risiko* (95 %-KI)
	duale Therapie	Monotherapie	
Gesamtmortalität	3.314/21.638 (15,3 %)	5.286/35.186 (15,0 %)	0,97 (0,89–1,06)
kardiovaskuläre Mortalität	2.812/19.127 (14,7 %)	5.128/32.687 (15,7 %)	0,96 (0,88–1,05)
Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz	1.825/16.728 (10,9 %)	2.604/25.343 (10,3 %)	0,82 (0,74–0,92)
Hyperkaliämie	2.188/22.717 (9,6 %)	1.887/37.921 (5,0 %)	1,55 (1,32–1,82)
Hypotension	2.042/23.572 (8,7 %)	2.227/37.680 (5,9 %)	1,66 (1,38–1,98)
Nierenversagen	2.026/24.536 (8,3 %)	2.551/39.784 (6,4 %)	1,41 (1,09–1,84)

Tabelle 3:
Gepoolte Risikoschätzer für die Untergruppe der Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Ergebnisse der Metaanalyse von Makani et al.⁵ zum Effekt der dualen Therapie im Vergleich zur Monotherapie

Endpunkte	Ereignisse/Zahl der Patienten (prozentualer Anteil) insgesamt		gepooltes Relatives Risiko* (95 %-KI)
	duale Therapie	Monotherapie	
Gesamtmortalität	1.873/8.862 (21,1 %)	2.925/13.781 (21,2 %)	0,92 (0,82–1,03)
kardiovaskuläre Mortalität	1.180/6.351 (18,6 %)	2.078/11.282 (18,4 %)	0,89 (0,76–1,04)
Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz	1.288/3.952 (32,6 %)	1.637/3.938 (41,6 %)	0,77 (0,68–0,88)
Hyperkaliämie	179/7.001 (2,6 %)	154/11.867 (1,3 %)	1,90 (1,11–3,24)
Hypotension	1.061/9.950 (10,7 %)	1.413/14.911 (9,5 %)	1,55 (1,29–1,86)
Nierenversagen	596/9.638 (6,2 %)	460/14.596 (3,2 %)	2,19 (1,82–2,65)

Tabelle 4:
Gepoolte Risikoschätzer für die Untergruppe der Studien bei Patienten ohne Herzinsuffizienz

Ergebnisse der Metaanalyse von Makani et al.⁵ zum Effekt der dualen Therapie im Vergleich zur Monotherapie

Endpunkte	Ereignisse/Zahl der Patienten (prozentualer Anteil) insgesamt		gepooltes Relatives Risiko* (95 %-KI)
	duale Therapie	Monotherapie	
Gesamtmortalität	1.441/12.776 (11,3 %)	2.361/21.405 (11,0 %)	1,07 (1,00–1,14)
kardiovaskuläre Mortalität	1.632/12.776 (12,8 %)	3.050/21.405 (14,2 %)	1,04 (0,90–1,20)
Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz	537/12.776 (4,2 %)	967/21.405 (4,5 %)	0,91 (0,82–1,01)
Hyperkaliämie	2.009/15.716 (12,8 %)	1.733/26.054 (6,7 %)	1,50 (1,28–1,76)
Hypotension	981/13.622 (7,2 %)	814/22.769 (3,6 %)	1,63 (1,20–2,22)
Nierenversagen	1.430/14.898 (9,6 %)	2.091/25.188 (8,3 %)	1,04 (0,80–1,35)

* gepoolter Mantel-Haenszel-Schätzer ermittelt aus den gewichteten Ergebnissen der jeweiligen Einzelstudien (Abweichungen zu rechnerischen Ergebnissen aus den angegebenen Ereignisraten durch gewichtete Berechnung möglich)

Eingeschlossene Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz: CHARM-Added, Val-HEFT und VALIANT

Drei der fünf großen Studien der Metaanalyse von Makani⁵ untersuchten den Nutzen einer dualen Kombinationstherapie aus AT₁-Antagonisten und ACE-Hemmern bei Patienten mit Herzinsuffizienz: CHARM-Added¹⁰, Val-HEFT¹¹ und VALIANT.¹²

Die CHARM-Added-Studie untersuchte den Effekt eines Zusatzes von Candesartan zu bestehender ACE-Hemmer-Therapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion.¹³ Unter Zusatztherapie wurde eine Verminderung der kardiovaskulären Todesfälle und der Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz beobachtet (kardiovaskuläre Mortalität: adjustiertes Hazard Ratio [HR] 0,83; 95%-KI: 0,71–0,97; Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz: adjustiertes HR 0,83; 95%-KI: 0,71–0,97). Es gab keinen statistisch signifikanten Effekt auf die Gesamtmortalität (unadjustiertes HR 0,89; 95%-KI: 0,77–1,02).

In der Studie Val-HEFT erhielten Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Klasse II–IV zusätzlich zur bestehenden Therapie (bei 93% ACE-Hemmer) Valsartan oder Placebo.¹⁴ Der kombinierte Endpunkt aus Mortalität und Morbidität (bestehend aus den Endpunkten Tod jeglicher Ursache, Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz, plötzlicher Herzstillstand mit Reanimation und intravenöser Gabe von inotropen Substanzen oder Vasodilatoren) trat unter Valsartan als Zusatztherapie seltener auf als unter Placebo (RR 0,87; 97,5%-KI: 0,77–0,97). In der Gruppe, die zusätzlich Valsartan erhielt, zeigte sich kein statistisch signifikanter Einfluss auf die Gesamtmortalität (RR 1,02; 97,5%-KI: 0,88–1,18).

Die VALIANT-Studie schloss Patienten nach akutem Myokardinfarkt ein, die Herzinsuffizienz und/oder eine linksventrikuläre Dysfunktion aufwiesen.¹⁵ Die Patienten erhielten entweder Captopril, Valsartan oder eine Kombination aus beidem. Der primäre Endpunkt der Studie, die Gesamtmortalität, unterschied sich nicht signifikant zwischen den Therapiegruppen (Valsartan: 19,9%, Captopril: 19,5%, Kombination: 19,3%, Kombination versus Captopril: HR 0,98; 97,5%-KI: 0,89–1,09).

Eingeschlossene Studien bei Patienten ohne Herzinsuffizienz: ONTARGET und ALTITUDE

In der Gruppe der Studien, die Patienten ohne Herzinsuffizienz einschlossen, hatten die ONTARGET- und die ALTITUDE-Studie den größten Einfluss auf das gepoolte Gesamtergebnis der Metaanalyse. ONTARGET¹⁶ verglich die Effekte von Telmisartan, Ramipril oder deren Kombination bei Patienten mit atherosklerotischen Gefäßschäden oder Typ-2-Diabetes mit nachgewiesenen Endorganschäden.^{8,9,17} Die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität waren dabei unter Kombinationstherapie numerisch, aber nicht statistisch signifikant erhöht: Gesamtmortalität Kombination versus Ramipril: HR 1,07 (95%-KI: 0,98–1,16), kardiovaskuläre Mortalität Kombination versus Ramipril: HR 1,04 (95%-KI: 0,93–1,17). Der sekundäre renale Endpunkt, bestehend aus Dialyse oder Verdopplung des Serumkreatinins, trat unter Kombinationstherapie signifikant häufiger auf (2,49% versus 2,03% unter Ramipril: HR 1,24 (95%-KI: 1,01–1,51)). Zusätzlich traten Hyperkaliämie, Nierenversagen, Hypotonie und Synkope im Kombinationstherapiearm deutlich häufiger auf. Der Abfall der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate) war unter der Kombinationstherapie stärker ausgeprägt als unter Monotherapie. Unter Kombinationstherapie zeigte sich jedoch ein geringerer Anstieg der Albuminausscheidung im Vergleich zur Monotherapie. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass unter Kombinationstherapie mehr unerwünschte Ereignisse auftreten, ohne dass ein zusätzlicher klinischer Vorteil zu beobachten ist.⁸ In Bezug auf renale Endpunkte sei zwar die Proteinurie in größerem Ausmaß beeinflusst worden als unter Monotherapie, insgesamt sei jedoch eine Verschlechterung der renalen Endpunkte unter Kombinationstherapie zu beobachten gewesen.⁹

Die ALTITUDE-Studie^{18, 19} schloss Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung ein, die zusätzlich zu einer Standardtherapie mit ACE-Hemmern oder AT₁-Antagonisten entweder Aliskiren oder Placebo erhielten. Die Studie wurde wegen Sicherheitsbedenken vorzeitig abgebrochen. Der primäre kombinierte kardiovaskuläre und renale Endpunkt trat unter der Kombinationstherapie mit Aliskiren häufiger auf (HR 1,08; 95 %-KI: 0,98–1,20). Unter der Kombinationstherapie traten im Vergleich zur Monotherapie insbesondere Nierenfunktionsstörungen, Hyperkaliämien, hypotoniebedingte Ereignisse und Schlaganfälle häufiger auf. Die Ergebnisse der ALTITUDE-Studie waren bereits im Jahr 2012 im Rahmen eines Risikobewertungsverfahrens durch den CHMP bewertet worden. In Folge dieser Bewertung ist die Kombinationstherapie mit Aliskiren bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen.

VA-NEPHRON-D-Studie

Im Verlauf des Risikobewertungsverfahrens zur dualen Kombinationstherapie wurden auch die Ergebnisse der VA-NEPHRON-D-Studie veröffentlicht, für die bei Einleitung des Verfahrens nur erste Mitteilungen zum Abbruch der Studie vorlagen.^{6, 7} Die VA-NEPHRON-D-Studie²⁰ untersuchte den Effekt einer Kombinationstherapie aus dem AT₁-Antagonisten Losartan und dem ACE-Hemmer Lisinopril auf die Verzögerung des Fortschreitens einer proteinurischen diabetischen Nephropathie im Vergleich zur Monotherapie mit Losartan. Die Studie schloss Patienten mit Typ-2-Diabetes und einem Albumin-Kreatinin-Verhältnis von mindestens 300 (Albumin gemessen in Milligramm und Kreatinin in Gramm) und einer eGFR von 30,0 bis 89,9 ml/min/1,73 m² ein. Der primäre Endpunkt der Studie war das Auftreten eines definierten eGFR-Abfalls (Kriterien siehe Tabelle 5), von terminaler Niereninsuffizienz oder Tod. Der sekundäre Endpunkt war das Auftreten eines Abfalls der eGFR oder terminale Niereninsuffizienz. Im Oktober 2012 empfahl das verantwortliche „Data and Safety Monitoring Committee“, die Studie vor allem aufgrund von Sicherheitsbedenken wegen des vermehrten Auftretens von Hyperkaliämie oder akutem Nierenversagen in der Kombinationsgruppe abzubrechen. Zudem war die Wahrscheinlichkeit, im weiteren Verlauf der Studie einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt in Bezug auf den primären Endpunkt nachzuweisen, gering. Daher erschien das absolute Risiko des Auftretens schwerer unerwünschter Ereignisse größer als der potenzielle Nutzen in Bezug auf die primären Endpunkte, selbst wenn der angenommene Therapieeffekt später im weiteren Studienverlauf aufgetreten wäre. Zum Zeitpunkt des Studienabbruchs lag die mediane Nachverfolgung der Patienten bei 2,2 Jahren. Es wurden 1.448 Patienten randomisiert. Insgesamt traten 152 primäre Ereignisse in der Monotherapiegruppe und 132 primäre Ereignisse in der Kombinationstherapiegruppe auf. Es zeigte sich zudem ein Trend für einen positiven Effekt in Bezug auf den sekundären Endpunkt, der allerdings mit der Zeit abnahm ($p=0,02$ für Testung auf nicht vorliegende Proportionalität). Es wurde weder ein statistisch signifikanter Effekt in Bezug auf die Gesamtmortalität noch auf kardiovaskuläre Ereignisse beobachtet. Unter der Kombinationstherapie erhöhte sich gegenüber der Monotherapie das Risiko für das Auftreten einer Hyperkaliämie (6,3 versus 2,6 Ereignisse pro 100 Personenjahre) und für akutes Nierenversagen (12,2 versus 6,7 Ereignisse pro 100 Personenjahre). Eine Übersicht über die Ergebnisse der Studie findet sich in Tabelle 5. Die Autoren führten an, dass auf Grund der beobachteten Effekte der jeweiligen Monotherapien postuliert worden sei, dass die Kombinationstherapie das Fortschreiten einer proteinurischen diabetischen Nierenerkrankung effektiver als eine Monotherapie verhindern könne. Aus diesem Grund sei auch davon ausgegangen worden, dass der Nutzen in Bezug auf das Verhindern des Fortschreitens einer Nierenerkrankung die möglichen Risiken einer Hyperkaliämie und von akutem Nierenversagen aufwiegen würden. Die Risikoerhöhung für unerwünschte Ereignisse überschatte jedoch nach Ansicht der Autoren

Tabelle 5:
Ergebnisübersicht für die
VA-NEPHRON-D-Studie

* Erstes Auftreten einer Änderung der glomerulären Filtrationsrate eGFR (Abfall von ≥ 30 ml pro Minute pro $1,73 \text{ m}^2$, wenn der initiale eGFR-Wert $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ betrug, oder ein Abfall von $\geq 50\%$, wenn der initiale eGFR-Wert $< 60 \text{ ml/min/m}^2$ betrug), einer terminalen Niereninsuffizienz oder Tod.

** Erstes Auftreten einer Änderung der eGFR (wie oben definiert) oder einer terminalen Niereninsuffizienz.

	Losartan plus Lisinopril (n = 724)	Losartan plus Placebo (n = 724)	Hazard Ratio (Kombination versus Mono- therapie) (95 %-KI)	p-Wert
Endpunkt	Zahl der Patienten (%)			
primärer Endpunkt*	132 (18,2)	152 (21,0)	0,88 (0,70–1,12)	0,30
sekundärer Endpunkt**	77 (10,6)	101 (14,0)	0,78 (0,58–1,05)	0,10
terminale Niereninsuffizienz	27 (3,7)	43 (5,9)	0,66 (0,41–1,07)	0,07
Tod	63 (8,7)	60 (8,3)	1,04 (0,73–1,49)	0,75
Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz oder Schlaganfall	134 (18,5)	136 (18,8)	0,97 (0,76–1,23)	0,79
Myokardinfarkt	52 (7,2)	40 (5,5)	1,30 (0,87–1,97)	0,20
Herzinsuffizienz	89 (12,3)	106 (14,6)	0,82 (0,62–1,09)	0,17
Schlaganfall	18 (2,5)	18 (2,5)	0,98 (0,52–1,85)	0,95
akutes Nierenversagen	130 (18,0)	80 (11,0)	1,7 (1,3–2,2)	<0,001
Hyperkaliämie	72 (9,9)	32 (4,4)	2,8 (1,8–4,3)	<0,001

den nicht signifikanten positiven Trend in Bezug auf die primären und sekundären renalen Endpunkte. Die Autoren merkten ebenfalls an, dass in ihrer Studie wie in der ONTARGET- und der ALTITUDE-Studie unter der Kombinationstherapie eine Reduktion der Albuminurie aufgetreten sei, ohne dass dabei eine Verzögerung des Fortschreitens der Nierenerkrankung hätte nachgewiesen werden können. Ob das Ausmaß einer Albuminurie ein wenig aussagekräftiger Surrogatparameter für das Fortschreiten renaler Erkrankungen sei oder aber die unerwünschten Effekte einer Kombinationstherapie den möglichen Nutzen aufheben würden, ist nach Ansicht der Autoren unbekannt. Sie kamen zu dem Schluss, dass eine Kombinationstherapie aus ACE-Hemmern und AT_1 -Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie und bestehender Proteinurie keinen klinischen Gesamtnutzen aufweise. Für die Kombinationstherapie konnte kein signifikanter klinischer Nutzen in Bezug auf das Fortschreiten renaler Erkrankung, Gesamtmortalität oder kardiovaskuläre Erkrankungen beobachtet werden. Stattdessen war die Kombinationstherapie mit einem erhöhten Risiko für akutes Nierenversagen und Hyperkaliämie verbunden.

AUSWERTUNGEN VON LEITLINIEN

Neben den Ergebnissen klinischer Studien und Metaanalysen wurden ebenfalls die Empfehlungen internationaler Leitlinien zur dualen Kombinationstherapie begutachtet. Die Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Hypertonie (European Society of Hypertension, ESH) und der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology) zur Behandlung der arteriellen Hypertonie von 2013 sprechen sich gegen die duale RAS-Blockade aus.²¹ Nach den Leitlinien aus dem Jahr 2013 der American College of Cardiology Foundation (ACCF) und der American Heart Association (AHA) zur Behandlung der Herzinsuffizienz, kann eine duale Kombination aus ACE-Hemmern und AT_1 -Antagonisten zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion $\leq 40\%$ eingesetzt werden, wenn

REFERENZEN

1. Krause MW et al.: Combination inhibition of the renin-angiotensin system: is more better? *Kidney Int.* 2011;80(3):245-255

2. Wong J: Is there benefit in dual renin-angiotensin-aldosterone system blockade? No, yes and maybe: a guide for the perplexed. *Diab Vasc Dis Res.* 2013;10(3):193-201

3. Aktuelle Risikoinformationen – Rasilez[®], Rasilez Hct[®] und Rasilamlo[®] (Aliskiren): Potenzielles Risiko für kardiovaskuläre oder renale unerwünschte Ereignisse. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2012;1:36

4. EMA: PRAC assessment report. For renin-angiotensin system (RAS)-acting agents. Procedure number: EMEA/H/A-31/1370. Procedure under Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data. 22 May 2014; EMA/PRAC/294920/2014; http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Renin-angiotensin_system_%28RAS%29-acting_agents/human_referral_prac_000026.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

5. Makani H et al.: Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013;346:f360

6. Department of Veterans Affairs Veterans Health Administration (VHA) Pharmacy Benefits Management Services (PBM), Medical Advisory Panel (MAP), Center for Medication Safety (VA MEDSAFE): Dual Renin-Angiotensin Aldosterone System Blockade in diabetic Nephropathy and Increased Adverse Events. *National PBM Bulletin*. February 12 2013; <http://www.pbm.va.gov/vacenterformedicationsafety/nationalpbmbulletin/DualRenin-AngiotensinAldosteroneSystemBlockadeandImpairedRenalFu.pdf>

7. Fried LF et al.: Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;369(20):1892-1903

8. The ONTARGET Investigators: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547-1559

9. Mann JF et al.: Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9638):547-553

10. CHARM Program – Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity Program

11. Val-HEFT – Valsartan Heart Failure Trial

12. VALIANT – VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion

Patienten trotz optimaler Standardtherapie mit ACE-Hemmern und Betablockern weiterhin Symptome einer Herzinsuffizienz haben. Dies gilt insbesondere für Patienten, bei denen ein Aldosteronantagonist kontraindiziert ist oder nicht toleriert wird.²²

EMPFEHLUNGEN DER VOM PRAC EINBERUFENEN KARDIOLOGISCHEN EXPERTENGRUPPE

Der PRAC berief im Rahmen des Verfahrens eine kardiologische Expertengruppe, um einen möglichen Nutzen einer dualen Kombinationstherapie aus ACE-Hemmern und AT₁-Antagonisten insbesondere basierend auf den Ergebnissen der Makani-Metaanalyse und der VA-NEPHRON-D-Studie für spezielle Patientengruppen zu bewerten. Die Expertengruppe kam zu dem Schluss, dass für Patienten mit Herzinsuffizienz, die nicht ausreichend auf eine Standardtherapie mit ACE-Hemmern, Schleifendiuretika und Betablockern ansprechen und die keine Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten verwenden können, unter dualer Therapie eine moderate Reduktion der Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz erwartet werden kann. Diese Therapie sollte jedoch von einem Spezialisten eingeleitet und beaufsichtigt werden. Davon ausgenommen seien jedoch Patienten mit Herzinsuffizienz und Diabetes und Nephropathie, für die wegen der möglichen unerwünschten Nebenwirkungen und dem Fehlen robuster Ergebnisse zum klinischen Nutzen bei Patienten mit diabetischer Nephropathie eine duale RAS-Hemmung nicht empfohlen wird.

EMPFEHLUNG DES PRAC

Der PRAC kam nach der Bewertung der vorhandenen Daten und Empfehlungen der Expertengruppe zu dem Schluss, dass eine duale RAS-Hemmung im Vergleich zur Monotherapie mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Ereignisse, darunter Hypotension, Hyperkaliämie und akutem Nierenversagen einhergeht.

Daneben deuten Daten zur Wirksamkeit nicht auf einen signifikanten Nutzen der Kombinationstherapie in einer allgemeinen unselektierten Patientenpopulation hin. Jedoch könne eine Subgruppe von Patienten möglicherweise von einer dualen Therapie profitieren. Insbesondere klinische Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz weisen darauf hin, dass durch eine duale Blockade eine Verminderung der Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz erreicht werden kann, die als klinisch bedeutsam angesehen wurde (Studien VALIANT, Val-HEFT, CHARM Added).

Eine duale Hemmung des RAS soll nicht routinemäßig zur Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz angewendet werden und wird allgemein nicht empfohlen. Jedoch könnten Patienten mit Herzinsuffizienz, die trotz optimaler Therapie weiterhin Symptome haben und für die keine alternativen Therapien in Frage kommen, von einer Kombinationstherapie profitieren (ggf. auch Patienten mit diabetischer Nephropathie). Eine entsprechende Behandlung sollte nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter häufiger Kontrolle der Nierenwerte, der Elektrolytwerte und des Blutdrucks erfolgen.

Basierend auf den Daten der ONTARGET- und der VA-NEPHRON-D-Studie empfahl der PRAC, dass eine duale Kombinationstherapie nicht bei Patienten mit diabetischer Nephropathie erfolgen sollte.

Der PRAC empfahl ebenfalls, die Produktinformationen von ACE-Hemmern, AT₁-Antagonisten und Aliskiren zu ändern. Die diskutierten Effekte werden als Klasseneffekte angesehen, weshalb harmonisierte Anpassungen der Produktinformationen aller verschiedenen Wirkstoffe dieser Substanzklassen erfolgen sollen.

Für die Kombinationstherapie von Aliskiren mit ACE-Hemmern oder AT₁-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion existiert bereits eine entsprechende Kontraindi-

13. McMurray JJ et al.: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362(9386):767-771

14. Cohn JN et al.: A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1667-1675

15. Pfeffer MA et al.: Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893-1906

16. ONTARGET – Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial

17. Mann JF et al.: Dual inhibition of the renin-angiotensin system in high-risk diabetes and risk for stroke and other outcomes: results of the ONTARGET trial. *J Hypertens*. 2013;31(2):414-421

18. ALTITUDE – Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints

19. Parving HH et al.: Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(23):2204-2213

20. VA NEPHRON D – Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes

21. Mancia G et al.: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-1357

22. Yancy CW et al.: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-239

23. EMA: Combined use of medicines affecting the renin-angiotensin system (RAS) to be restricted – CHMP endorses PRAC recommendation. 23 May 2014, EMA/294911/2014; [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Renin-angiotensin_system_\(RAS\)-acting_agents/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500167419.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Renin-angiotensin_system_(RAS)-acting_agents/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500167419.pdf)

kation in der Aliskiren-Produktinformation. Diese Informationen sollen nun ebenfalls einheitlich in den Fachinformationen von ACE-Hemmern und AT₁-Antagonisten wiedergegeben werden.

Für Candesartan und Valsartan, die als Wirkstoffe in der Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern zur Behandlung der Herzinsuffizienz zugelassen sind, wurden weitere Änderungen der Fachinformationen empfohlen. Hierdurch soll deutlich gemacht werden, dass eine duale Kombinationstherapie bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz in Betracht gezogen werden kann, wenn andere Therapieoptionen nicht in Frage kommen und die Therapie unter Aufsicht eines Spezialisten sowie unter häufiger Kontrolle der Nierenwerte, der Elektrolytwerte und des Blutdrucks erfolgt.

CHMP

Der CHMP hat der Bewertung des PRAC im Mai 2014 zugestimmt.²³ Der Vorschlag für einen entsprechenden Durchführungsbeschluss wurde an die Europäische Kommission weitergeleitet (Abbildung).



Abbildung: Ablauf eines Risikobewertungsverfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EC

FAZIT

Die wichtigsten vom CHMP bestätigten Empfehlungen des PRAC im Überblick:

- Eine duale Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) durch die kombinierte Anwendung von ACE-Hemmern, AT₁-Antagonisten oder Aliskiren erhöht im Vergleich zur jeweiligen Monotherapie das Risiko für Nebenwirkungen wie Hyperkaliämie, Hypotension oder akutes Nierenversagen.
- Eine Therapie mit einer dualen Blockade des Renin-Angiotensin-Systems wird nicht empfohlen.
- Eine duale RAS-Blockade sollte insbesondere nicht bei Patienten mit diabetischer Nephropathie angewendet werden.
- Falls eine duale RAS-Blockade als unbedingt notwendig angesehen wird, soll diese nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter häufiger engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion, der Elektrolytwerte und des Blutdrucks erfolgen.
- Bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz (GFR ≤ 60 ml/min/1,73 m²) ist die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern oder AT₁-Antagonisten mit Aliskiren kontraindiziert.
- Valsartan und Candesartan bleiben weiterhin zur Behandlung der Herzinsuffizienz in Kombination mit ACE-Hemmern zugelassen, und zwar bei ausgewählten Patienten, für die andere Therapieoptionen zur Behandlung der Herzinsuffizienz nicht in Frage kommen. Eine Therapie sollte nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter häufiger engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion, der Elektrolytwerte und des Blutdrucks erfolgen.
- Patienten, die derzeit mit einer dualen RAS-Blockade behandelt werden, sollen ihr Therapieregime mit ihrem behandelnden Arzt bei der nächsten vorgesehenen Routineuntersuchung besprechen.

// Kieferosteonekrosen und schwere Hypokalzämien unter Therapie mit Denosumab //

V. HAFNER-BLUMENSTIEL

L. HEYMANS

D. MENTZER

(PEI)

Denosumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der als Prolia® und Xgeva® über das zentralisierte Verfahren zugelassen ist. Er bindet mit hoher Affinität und Spezifität an den RANK-Liganden (RANKL=Receptor Activator of NF-κB Ligand), was über eine Reduktion der Anzahl und Funktion der Osteoklasten zu einer verminderten Knochenresorption führt. Nachdem sich der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) wiederholt mit unerwünschten Ereignissen, insbesondere dem Auftreten von Kieferosteonekrosen auseinandergesetzt hatte, empfahl er im April 2014 eine Änderung der Fachinformation. Darin sollen Warnhinweise zum Auftreten von Kieferosteonekrosen sowie eine Auflistung von klinischen Merkmalen einer schweren Hypokalzämie ergänzt werden.

PHARMAKOLOGIE

Denosumab ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mit rekombinanter DNA-Technologie mittels einer Säugetierzelllinie (CHO, chinesisches Hamsterovar-Zelllinie) hergestellt wird. Er bindet mit hoher Affinität und Spezifität an den RANK-Liganden. RANKL tritt als Transmembranprotein oder als lösliches Protein auf und ist essenziell für die Bildung, die Funktion und das Überleben von Osteoklasten, die für die Knochenresorption verantwortlich sind. Durch die Bindung von Denosumab an RANKL wird die Bindung an seinen Rezeptor RANK verhindert, wodurch die Differenzierung und Reifung der Osteoklasten aus Vorläuferzellen sowie Funktion und Überleben dieser Zellen gestört wird. Dies führt zu einer verminderten Knochenresorption.

In Deutschland sind mit Prolia® seit Mai 2010 und mit Xgeva® seit Juli 2011 zwei über das zentralisierte Verfahren zugelassene Arzneimittel auf dem Markt, die den Wirkstoff Denosumab enthalten. Die Anwendungsgebiete und Dosierungen werden in der Tabelle 1 dargestellt:

Prolia®	Dosierung 60 mg alle sechs Monate als subkutane Injektion in den Oberschenkel, die Bauchregion oder den Oberarm
	Anwendungsgebiete Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko
Xgeva®	Dosierung 120 mg alle vier Wochen als subkutane Injektion in den Oberschenkel, die Bauchregion oder den Oberarm
	Anwendungsgebiete Prävention von skelettbezogenen Komplikationen (pathologische Fraktur, Bestrahlung des Knochens, Rückenmarkskompression oder operative Eingriffe am Knochen) bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren

Tabelle 1:
Dosierung und Indikationen
für Prolia®¹ und Xgeva®²

Kasten 1:
Auswahl klinischer Symptome
einer Kieferosteonekrose

KIEFEROSTEONEKROSE

Das Auftreten einer Kieferosteonekrose gehört zum Nebenwirkungsspektrum von Xgeva® und Prolia®, wobei das Auftreten von Kieferosteonekrosen im Sinne eines Dosiseffektes unter Xgeva® häufiger auftritt. Das Leitsymptom einer Kieferosteonekrose ist der langfristig inspektorisch oder sondenpalpatorisch freiliegende Kieferknochen. Weitere wichtige klinische Symptome einer Kieferosteonekrose sind im Kasten 1 dargestellt und basieren auf Ergebnissen von Ruggiero et al. bzw. der AWMF-Leitlinie Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose und andere medikamentenassoziierte Kiefernekrosen.^{3,4}

- Foetor ex ore
- Zahnlockerung
- Kieferkammfisteln
- Schwellung (Ödem, Weichgewebeinduration, Fluktuation) und Exsudation
- Schmerz
- spontane Sensibilitätsstörung in der Unterlippe

Risikofaktoren für Kieferosteonekrose und Prävention

Zu den bekannten Risikofaktoren für eine Kieferosteonekrose gehören mangelhafte Mundhygiene, Zahnentfernungen und bestimmte zusätzliche Erkrankungen/Behandlungen (siehe Tabelle 2 und Kasten 2).

Studiendaten

In drei aktiv kontrollierten klinischen Phase-III-Studien bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen und Knochenbefall wurden Kieferosteonekrosen bei 1,8 Prozent der mit Xgeva® behandelten Patienten und 1,3 Prozent der mit Zoledronsäure behandelten Patienten bestätigt. Die klinischen Charakteristika dieser Fälle waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Unter den Patienten mit bestä-

Tabelle 2:
Auswahl von Risikofaktoren
für eine Kieferosteonekrose

Risikofaktoren für eine Kieferosteonekrose	
Begleittherapien	Chemotherapie Kortikosteroide Radiotherapie an Hals und Kopf vorhergehende Behandlung mit Bisphosphonaten
invasive Zahneingriffe	Zahnextaktionen Implantate periodontale Operationen
Komorbiditäten	vorbestehende Zahnerkrankung Anämie Diabetes mellitus Koagulopathie Infektion Rauchen schlechte Mundhygiene



Abbildung 1:
Bisphosphonat-assoziierte Kieferosteonekrose, Oberkiefer (linke Abbildung) und Unterkiefer (rechte Abbildung)

Quelle: Prof. J. Hoffmann, Universitätsklinikum Heidelberg

tiger Kieferosteonekrose hatten die meisten (81 % in beiden Behandlungsgruppen) eine Vorgeschichte von Zahnextraktion, mangelhafter Mundhygiene und/oder dem Einsatz von Zahnersatz. Außerdem erhielten oder hatten die meisten Patienten Chemotherapie erhalten.⁵ Daten aus Langzeituntersuchungen zu Denosumab versus Placebo liegen von Patienten mit nicht metastasiertem Prostatakarzinom vor. Bei diesen kam es zum Auftreten von Kieferosteonekrosen bei 4,6 Prozent der Männer, die Denosumab (120 mg s. c. alle vier Wochen) erhielten, versus null Prozent in der Placebogruppe. Die Häufigkeit nahm dabei von einem Prozent im ersten Jahr bis auf vier Prozent nach drei Jahren zu.⁶

Maßnahmen zur Minimierung des Risikos einer Kieferosteonekrose

Vor Beginn der Behandlung mit Denosumab sollte bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren eine Zahnuntersuchung mit angemessener präventiver Zahnbehandlung erwogen werden.

Während der Behandlung mit Denosumab sollte bei diesen Patienten ein invasiver Dental Eingriff, wenn möglich, vermieden werden.

Während der Behandlung mit Denosumab sollte eine sorgfältige Mundhygiene beibehalten werden. Bei Patienten, die während der Behandlung mit Denosumab eine Kieferosteonekrose entwickeln, können Dentaleingriffe den Zustand des Patienten verschlechtern.

Bei Auftreten einer Kieferosteonekrose unter der Behandlung mit Denosumab sollte eine klinische Beurteilung stattfinden und der Behandlungsplan jedes Patienten auf Basis der individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung durchgeführt werden.

Kasten 2: Prävention und klinisches Management von Kieferosteonekrosen

Quelle: modifiziert nach²

Der CHMP (Ausschuss für Humanarzneimittel) der EMA hatte bereits im Jahr 2009 aufgrund von Hinweisen auf Bisphosphonat-assoziierte Knochennekrosen im Kieferbereich eine entsprechende Ursachenforschung gefordert.⁷ Angesichts der Datenlage sowie der vom Zulassungsinhaber zur Verfügung gestellten Daten hat der PRAC im April 2014 eine Änderung der Fachinformation von Denosumab empfohlen. Zum Risiko der bereits bekannten Kieferosteonekrosen sollen die Warnhinweise im Abschnitt 4.4 der Fachinformation revidiert und die ergänzenden Daten zur Inzidenz der Kieferosteonekrosen unter

Berücksichtigung von Therapiedauer und Exposition in den Abschnitten 4.4 und 4.8 aktualisiert werden. In einem Konsultationsverfahren unter Einbeziehung weiterer EMA-Arbeitsgruppen, Healthcare Professionals Working Group (HPWG), Patients and Consumers Working Party (PCWP) und anderen Experten hat der PRAC die Effektivität von Risikominimierungsmaßnahmen in den Mittelpunkt gerückt.⁸ Das Kieferosteonekrose-Risiko unter Denosumab und Bisphosphonaten ist dabei ein Schwerpunkt.

SCHWERE SYMPTOMATISCHE HYPOKALZÄMIE

Unter Denosumab wurden schwere symptomatische Hypokalzämien beschrieben, darunter auch Fälle mit tödlichem Ausgang. Dazu wurde im September 2012 ein Rote-Hand-Brief⁹ verschickt. Eine Hypokalzämie kann zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung mit Denosumab auftreten, ist aber am häufigsten innerhalb der ersten sechs Monate der Anwendung. Neuromuskuläre Symptome wie Muskelkrämpfe, Muskelspasmen und Dysästhesien sind bei Hypokalzämie die prominentesten Symptome.¹⁰ Weitere klinische Symptome, die an das Vorliegen einer schweren Hypokalzämie denken lassen, sind in Kasten 3 dargestellt. Eine chronische Hypokalzämie kann auch ohne klinische Symptome verlaufen.

neuromuskuläre Symptome:

Muskelkrämpfe/Tetanie
Muskelzuckungen
Muskelspasmus
periorale und akrale Hypästhesien
Parästhesien
Veränderung des Bewusstseinszustandes
Krampfanfälle

kardiale Symptome:

Herzrhythmusstörungen
QTc-Verlängerung
therapierefraktäre Herzinsuffizienz

Kasten 3:

Auswahl klinischer Symptome einer schweren Hypokalzämie

Quelle: modifiziert nach¹⁰

Fallbericht (aus der PEI-UAW-Datenbank)

Eine 46-jährige Patientin mit Knochenmetastasen aufgrund eines metastasierten Mammakarzinoms erhielt zwei Dosen 120 mg Xgeva[®] im Abstand von vier Wochen. Acht Tage nach der zweiten Gabe von Xgeva[®] entwickelte die Patientin eine schwere Hypokalzämie mit klinischen Symptomen, die sich in einer QT-Verlängerung, Tetanie, Krämpfen, Somnolenz und Verwirrtheitszuständen äußerten. Die Patientin wurde stationär aufgenommen und symptomatisch mit Kalziumgluconat i. v., Kalzium und Vitamin D3 p. o. behandelt. Die Patientin konnte nach ca. vier Wochen wiederhergestellt nach Hause entlassen werden.

Studiendaten

In klinischen Studien kam es sowohl unter Therapie mit Xgeva[®] als auch unter Therapie mit Prolia[®] zum Auftreten von Hypokalzämien, wobei das Auftreten von Hypokalzämien im Sinne eines Dosiseffektes unter Xgeva[®] häufiger auftrat.

Unter Prolia[®] wurden in zwei placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studien bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose bei etwa 0,05 Prozent (2 von 4.050) der Patienten ein Absinken der Serumkalziumspiegel auf weniger als 1,88 mmol/l beschrieben. In zwei placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studien bei Patienten unter Hormonablationstherapie wurde jedoch nicht über ein Absinken der Serumkalziumspiegel (weniger als 1,88 mmol/l) berichtet.

Unter Xgeva[®] kam es in drei aktiv kontrollierten klinischen Phase-III-Studien bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen und Knochenbefall bei 9,6 Prozent der mit Xgeva[®] und bei 5,0 Prozent der mit Zoledronsäure behandelten Patienten zu einer Hypokalzämie. Ein Absinken der Serumkalziumspiegel Grad 3 trat bei 2,5 Prozent der mit Xgeva[®] und bei 1,2 Prozent der mit Zoledronsäure behandelten Patienten auf. Ein Absinken der Serumkalziumspiegel Grad 4 trat bei 0,6 Prozent der mit Xgeva[®] und 0,2 Prozent der mit Zoledronsäure behandelten Patienten auf.

MASSNAHMEN ZUR MINIMIERUNG DES RISIKOS EINER SCHWEREN HYPOKALZÄMIE

Bevor mit der Therapie begonnen wird, ist eine Hypokalzämie durch eine ausreichende Zufuhr an Kalzium und Vitamin D zu korrigieren. Ergänzend sollten alle Patienten Kalzium und Vitamin D erhalten, außer bei einer bestehenden Hyperkalzämie. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30ml/min) oder bei dialysepflichtigen Patienten besteht ein höheres Risiko, eine Hypokalzämie zu entwickeln. Bei Patienten, die Denosumab erhalten, wird die klinische Überwachung der Kalziumspiegel empfohlen, insbesondere bei Patienten mit einer Prädisposition für eine Hypokalzämie. Sollte eine Hypokalzämie auftreten, ist möglicherweise eine zusätzliche Kalziumgabe erforderlich.

Der PRAC hat sich im Rahmen beantragter Indikationserweiterungen und der Bewertung der periodischen Sicherheitsberichte zu Denosumab wiederholt mit unerwünschten Ereignissen, die in Studien beobachtet oder nach der Zulassung im Spontanmeldesystem berichtet wurden, auseinandergesetzt.¹¹ Im April 2014 hat der PRAC beschlossen, dass die Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation sowohl zu Prolia[®] als auch zu Xgeva[®] zu überarbeiten sind, um Warnhinweise auf eine therapieinduzierte Hypokalzämie herauszustellen und durch eine Auflistung von klinischen Merkmalen einer schweren symptomatischen Manifestation zu ergänzen. Darüber hinaus soll der mögliche Anstieg des Parathormons als unerwünschte Wirkung aufgenommen werden. Weiterhin soll die Fachinformation Empfehlungen zur Überwachung der Kalziumspiegel und eine Ergänzung zu Patienten mit Niereninsuffizienz enthalten.¹²

ZUSÄTZLICHE ÜBERWACHUNG

Da die Osteoporosetherapie typischerweise über mehrere Jahre erfolgt, sind Daten zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von besonderer Bedeutung. Unverzichtbar ist dabei die kontinuierliche Auswertung der Spontanmeldungen. Zur Intensivierung hat die EMA eine Liste von Substanzen erstellt, die einer zusätzlichen Überwachung unterliegen.^{13, 14} Die Verpackung dieser Arzneimittel ist mit einem schwarzen Dreieck markiert und die Fachinformation muss den nachfolgenden Zusatz wiedergeben: „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.“ Obgleich Prolia[®] und Xgeva[®] denselben Wirkstoff

enthalten, unterliegt Prolia® im Gegensatz zu Xgeva® nicht der intensivierten Überwachung, weil die Zulassung vor dem Stichtag 1. Januar 2011 lag.

POST-MARKETING-DATEN ZU NEBENWIRKUNGEN AUS DEUTSCHLAND

Seit den Marktzulassungen wurden dem PEI insgesamt 1.628 unerwünschte Reaktionen unter Therapie mit Denosumab gemeldet, davon 250 unter Xgeva® und 1.378 unter Prolia®. Dies ist auch vor dem Hintergrund der früheren Zulassung von Prolia® zu sehen. Die Kodierung der berichteten Reaktionen erfolgt nach dem MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)-Katalog auf der „Preferred Term“-Ebene. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren sowohl bei Xgeva® als auch bei Prolia® das Auftreten einer Kieferosteonekrose und einer Hypokalzämie. Die weiteren am häufigsten gemeldeten Reaktionen unter Prolia® und Xgeva® sind in den Tabellen 3 und 4 dargestellt.

Tabelle 3:
Die am häufigsten gemeldeten Reaktionen aus Deutschland zu Xgeva®

(Auswertung PEI-UAW-Datenbank, Stand 31.03.2014)

gemeldete Reaktion	Anzahl Xgeva®	%*
Kieferosteonekrose	49	19,6
Hypokalzämie	10	4,0
Zahnerkrankung	8	3,2
Progression eines malignen Neoplasmas	6	2,4
verzögerte Heilung	4	1,6
Übelkeit	4	1,6
Erbrechen	4	1,6
Zahnverlust	3	1,2
generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	3	1,2
Sepsis	3	1,2
hepatisches Koma	3	1,2
Pruritus	3	1,2
Hautnekrose	3	1,2
atypische Oberschenkelfraktur	3	1,2
Schüttelfrost	3	1,2
Vertigo	3	1,2
Kieferschmerz	3	1,2
Zahnschmerz	2	0,8
Knochenmetastasen	2	0,8
Parästhesie	2	0,8

* Prozent aller gemeldeten Reaktionen im Zusammenhang mit Xgeva®

Tabelle 4:
Die am häufigsten gemeldeten Reaktionen aus Deutschland zu Prolia®
 (Auswertung PEI-UAW-Datenbank, Stand 31.03.2014)

gemeldete Reaktion	Anzahl Prolia®	% *
Kieferosteonekrose	47	3,43
Hypokalzämie	42	3,06
Schmerz in einer Extremität	25	1,82
Ausschlag	20	1,46
Knochenschmerz	19	1,38
Kopfschmerz	18	1,31
Pruritus	17	1,24
Schmerz	17	1,24
Parathormon im Blut erhöht	17	1,24
Sturz	16	1,17
Übelkeit	16	1,17
Harnwegsinfektion	14	1,02
Oberschenkelfraktur	13	0,95
Arthralgie	13	0,95
Parästhesie	13	0,95
Schwindelgefühl	11	0,8
Erythem	11	0,8
Unwohlsein	10	0,73
Ekzem	10	0,73
verzögerte Heilung	10	0,73

* Prozent aller gemeldeten Reaktionen im Zusammenhang mit Prolia®

AUSWAHL KLINISCHER HYPOKALZÄMIE-SYMPTOME

Die Datenbank wurde weiterhin nach typischen Begleitsymptomen einer schweren Hypokalzämie sowohl bei Patienten, bei denen eine Hypokalzämie explizit gemeldet, als auch bei den Patienten, bei denen eine Hypokalzämie nicht beschrieben worden war, durchsucht. Insgesamt wurden mögliche Symptome einer Hypokalzämie vergleichsweise wenig gemeldet. Wie zu erwarten, waren unter den gemeldeten Reaktionen am häufigsten neuromuskuläre Symptome wie Parästhesien und Muskelspasmen, da sie einerseits zu den Schlüsselsymptomen einer Hypokalzämie gehören und andererseits auch den Patienten am ehesten auffallen. Bei der Betrachtung der nachfolgenden Liste sollte berücksichtigt werden, dass die dargestellten Reaktionen im zeitlichen Zusammenhang zur Behandlung mit Denosumab berichtet wurden und sich daraus nicht zwangsläufig ein ursächlicher Zusammenhang ergibt.

Tabelle 5:

Auswahl klinischer Symptome, die auf eine schwere Hypokalzämie unter Therapie mit Denosumab hinweisen können, sowie Anzahl entsprechender Meldungen zu Xgeva® und Prolia®

(Auswertung PEI-UAW-Datenbank, Stand 31.03.2014)

Symptom	Anzahl Denosumab	Anzahl Prolia®	Anzahl Xgeva®
Dysästhesien			
Parästhesie	15	13	2
orale Parästhesie	2	2	0
Hypästhesie	5	5	0
anomales Gefühl	2	1	1
Muskelspasmen/Tetanie			
Muskelspasmen	8	7	1
Tetanie	6	5	1
Bewusstseinszustandsänderungen			
Verwirrheitszustand	4	3	1
kognitive Störung	2	2	0
Orientierungsstörung	2	2	0
Somnolenz	2	1	1
getrübler Bewusstseinszustand	1	0	1
Gemütszustandsveränderung	1	1	0
anomales Denken	1	1	0
Epilepsie/Konvulsion			
Epilepsie	3	1	2
Konvulsion	3	1	2
Herzrhythmusstörungen			
Vorhofflimmern	2	1	1
Tachykardie	2	1	1
Arrhythmie	3	2	1
Bradyarrhythmie	1	1	0
ventrikuläre Arrhythmie	1	1	0
Herzfrequenzveränderung	1	1	0
QT-Zeit-Verlängerung	1	0	1

REFERENZEN

1. EMA: Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Prolia® 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Agency product number EMEA/H/C/001120. Stand: 07/2013; http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001120/human_med_001324.jsp&mid=WC-0b01ac058001d124

2. EMA: Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) XGEVA® 120 mg Injektionslösung. Agency product number EMEA/H/C/002173. Stand: 10/2013; http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002173/human_med_001463.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

3. Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMMKG), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (Hrsg.): Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrosen (gültig bis 30.04.2015) – AWMF Leitlinien-Registernummer 007-091. Stand: 04/2012; http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-0911_S3_Bisphosphonat-assoziierte_Kiefernekrose_2012-04.pdf

4. Ruggiero SL et al.: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – 2009 update. J Oral Maxillofac Surg. 2009;67(5):2-12

5. EMA: Xgeva®: EPAR – Public assessment report. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002173/WC500110384.pdf

6. Smith MR et al.: Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2012;379:39-46

7. Committee for Medicinal Products for Humane Use (CHMP), European Medicines Agency (EMA) (Hrsg.): Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw – CHMP Assessment Report. EMEA/CHMP/291125/2009. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500051428.pdf

FAZIT

- Kieferosteonekrosen stellen ein relevantes Risiko einer Therapie mit Denosumab dar.
- Maßnahmen zur Minimierung des Risikos einer Kieferosteonekrose (z. B. Zahnuntersuchung mit angemessener präventiver Zahnbehandlung vor Therapiebeginn und Einhaltung einer guten Mundhygiene) sollten beachtet werden.
- Unter Denosumab wurden schwere symptomatische Hypokalzämien beschrieben, einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang.
- Eine Hypokalzämie kann zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung mit Denosumab auftreten, tritt aber am häufigsten innerhalb der ersten sechs Monate der Anwendung auf.
- Die Anzeichen und Symptome einer schweren Hypokalzämie sollten beachtet werden, ein klinisches und laborchemisches Monitoring sollte durchgeführt werden.
- Die Fachinformationen von Prolia® und Xgeva® werden bezüglich dieser beiden Nebenwirkungen überarbeitet.

8. EMA: Draft agenda for the meeting on 5-8 May 2014 of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Agenda/2014/05/WC500166134.pdf

9. Rote-Hand-Brief zu Berichten über schwere symptomatische Hypokalzämie (einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang) bei Patienten, die mit XGEVA® (Denosumab) behandelt wurden. 03.09.2012; <http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/pharmakovigilanz/rote-hand-briefe/rote-hand-briefe-node.html>

10. Shoback D: Clinical practice. Hypoparathyroidism. N Engl J Med. 2008;359:391-403

11. EMA: Countdown to July 2012: the establishment and functioning of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000538.jsp&mid=WC-0b01ac058058cb19

12. EMA: Final Minutes of the meeting on 7-10 April 2014 of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC); http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000353.jsp&mid=WC-0b01ac05805a21cf#section2

13. EMA: Liste der Arzneimittel unter zusätzlicher Überwachung [List of medicinal products under additional monitoring]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000366.jsp&mid=WC-0b01ac058067c852

14. Paul-Ehrlich-Institut (PEI), Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Gemeinsame Bekanntmachung über die zu verwendenden Standardsätze in der

Fachinformation und Packungsbeilage zum Berichten von Nebenwirkungen sowie für Arzneimittel, die einer zusätzlichen Überwachung unterliegen, gemäß § 11 Absatz 1b und § 11a Absatz 1 Satz 9 des Arzneimittelgesetzes (AMG). <http://www.pei.de/SharedDocs/bekanntmachungen/2013/banz-at-07-08-2013-b10.html>

// Der Parallelimport von Humanarzneimitteln – neue regulatorische Herausforderungen im Bereich der Pharmakovigilanz //

S. BRENDLER-SCHWAAB
(BfArM)

Seit dem Vertrag zur Gründung der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft 1957 ist der freie Warenverkehr innerhalb der Mitgliedstaaten der damaligen Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft (EWG) und heutigen Europäischen Union (EU) eine der vier garantierten Grundfreiheiten. Unter diese Freiheit fällt auch der Parallelimport von Arzneimitteln. Allerdings kann in Deutschland ein Arzneimittel nur von einem pharmazeutischen Unternehmer in den Verkehr gebracht werden. Somit sind Parallelimporteure im regulatorischen Sinne pharmazeutische Unternehmer mit allen damit verbundenen Rechten und Pflichten. Im folgenden Beitrag werden die regulatorischen Bedingungen, die damit verbunden sind, vorgestellt.

Für die Arzneimittel, die in Deutschland über den Parallelimport in den Verkehr gebracht werden, besteht eine Zulassungspflicht, im Gegensatz zum Parallelvertrieb, der in Deutschland lediglich anzeigepflichtig ist. Bei beiden Bundesoberbehörden BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) und PEI (Paul-Ehrlich-Institut) muss seitens des Parallelimporteurs ein Antrag auf Zulassung des Parallelimports gestellt werden. Dies ist nur dann möglich, wenn in Deutschland eine gültige nationale Zulassung für ein Arzneimittel besteht, das „im Wesentlichen gleich“ zum parallelimportierten Arzneimittel ist, die sogenannte Bezugzulassung. Der Parallelvertrieb, der nicht Gegenstand dieses Artikels ist, basiert auf zentralen Zulassungen als Bezugzulassungen.

Der Parallelimportzulassungsantrag wird im Zuge eines „vereinfachten“ Zulassungsverfahrens geprüft. Dabei gilt das Hauptaugenmerk dem Vergleich des importierten Arzneimittels mit der deutschen Bezugzulassung, zum Beispiel im Hinblick auf Wirkstoffidentität und gleiche Darreichungsform sowie die qualitative und quantitative Zusammensetzung der Hilfsstoffe. Hilfsstoffabweichungen werden nur toleriert, wenn aus ihnen keine therapie relevanten Unterschiede resultieren. Weitere Schwerpunkte der Prüfung sind die vorgeschlagenen deutschen Texte (Fach- und Gebrauchsinformation) sowie die Beschriftung der Verpackung des parallelimportierten Arzneimittels im Vergleich zum deutschen Bezugsarzneimittel. Wichtig hierbei ist der Aspekt der notwendigen Aufnahme zusätzlicher Gegenanzeigen und/oder Warnhinweise auf Grund einer unterschiedlichen Hilfsstoffzusammensetzung bei dem Importarzneimittel. Derzeit sind rund 70 Prozent der zugrunde gelegten deutschen Bezugzulassungen rein nationale Zulassungen, während rund 30 Prozent dezentrale Zulassungen (DCP) oder Zulassungen der gegenseitigen Anerkennung (MRP) sind. Bei europäischen Zulassungen, bei denen bereits eine Harmonisierung der Zusammensetzung des Arzneimittels erfolgt ist, liegen im Regelfall auch weitgehend vereinheitlichte Texte für die Fach- und Gebrauchsinformation vor.

STELLENWERT IN DEUTSCHLAND

Deutschland ist nach wie vor innerhalb der EU das Land mit der höchsten Einfuhrquote parallelimportierter Arzneimittel. Der hohe Stellenwert des Parallelimports im Gesamtspektrum der Arzneimittelzulassungen lässt sich auch an den Zulassungszahlen ablesen. Die Zahlen der jährlich im BfArM eingehenden

Anträge für Parallelimportneuzulassungen haben sich in den letzten Jahren auf rund 600 eingependelt. Dabei ist zu erwähnen, dass auch Parallelimporteure aus anderen europäischen Mitgliedsländern regelmäßig im BfArM Parallelimportzulassungen beantragen und erhalten.

Tabelle 1: Im BfArM betreute Parallelimportzulassungen

erteilte Parallelimportzulassungen in Deutschland insgesamt (seit 1994)	rund 11.500
davon aktuell verkehrsfähig	rund 7.000
neu eingehende Parallelimportzulassungsanträge pro Jahr	rund 600
Anzahl verkehrsfähiger Bezugszulassungen, die aktuell für den Parallelimport herangezogen werden	rund 2.300
aktuell registrierte pharmazeutische Unternehmer für den Parallelimport	54 (Tendenz steigend)

Natürlich ist der Parallelimporteur auch zur Pflege seiner Zulassung sowie zur ständigen Anpassung an die aktuellen Texte der Bezugszulassung verpflichtet. Dies hat allein 2013 im BfArM zu rund 5.000 eingereichten Änderungsanzeigen geführt. Antragseingänge für Verlängerungen sind dagegen mit rund 460 Anträgen pro Jahr in den letzten Jahren auf einem konstanten Niveau.

Zum Zeitpunkt Mai 2014 wurden aus 28 europäischen Ländern Parallelimportarzneimittel nach Deutschland eingeführt. Nachfolgend sind die acht Exportländer, aus denen am häufigsten Arzneimittel nach Deutschland parallel importiert werden, und ihr prozentualer Anteil bei Parallelimportzulassungen gelistet.

Tabelle 2: Exportländer, aus denen am häufigsten Arzneimittel nach Deutschland parallel importiert werden, und ihre prozentuale Verteilung bei Parallelimportzulassungen

Italien	11 %
Griechenland	10 %
Österreich	10 %
Spanien	9 %
Großbritannien	8 %
Portugal	7 %
Belgien	6 %
Frankreich	6 %
Summe	67 %

Auch wenn geringe Schwankungen je Importland zu beobachten sind, sind die Prozentsätze und die Reihenfolge der Hauptimportländer in den letzten drei Jahren annähernd unverändert mit einem deutlichen Schwerpunkt in Westeuropa. Parallelimporte aus osteuropäischen Ländern spielen bislang eine eher untergeordnete Rolle. Erwähnenswert ist, dass bereits kurze Zeit nach dem Beitritt von Kroatien zur EU am 1. Juli 2013 Zulassungsanträge für den Parallelimport von Arzneimitteln aus Kroatien nach Deutschland gestellt wurden.

Der Parallelimport deckt nahezu alle Anwendungsgebiete ab. Der zahlenmäßig höchste Anteil besteht aus verschreibungspflichtigen Arzneimitteln. Die sechs häufigsten Indikationsgebiete, für die Arzneimittel parallelimportiert werden, sind (Stand: Mai 2014):

1. Psycholeptika (z. B. gegen Schizophrenie):	7 %
2. Blutdrucksenker:	6 %
3. Sexualhormone (z. B. Kontrazeptiva):	5 %
4. Arzneimittel zur Behandlung von obstruktiven Atemwegserkrankungen:	5 %
5. Analgetika:	5 %
6. Antithrombotika:	4 %

WEITERENTWICKLUNG DER GESETZLICHEN GRUNDLAGEN

Gesetzliche Grundlage für den Parallelimport bilden nach wie vor die Mitteilungen und EG-Richtlinien der Europäischen Kommission sowie Grundsatzurteile des Europäischen Gerichtshofes. Gerade im Hinblick auf die Patientensicherheit steigt seit einigen Jahren kontinuierlich die Verantwortung des Parallelimporteurs für die von ihm vertriebenen Arzneimittel. So hat insbesondere die Revision der europäischen Pharmakovigilanzgesetzgebung als Teil des sogenannten „pharmaceutical package“ auch Auswirkungen auf den Parallelimport in Deutschland und das zugehörige vereinfachte Zulassungsverfahren. Im Juli 2012 trat für nationale Zulassungen (inkl. Zulassungen aus Verfahren der gegenseitigen Anerkennung [MRP] und dezentralisierten Verfahren [DCP]) die neue Pharmakovigilanzgesetzgebung in Kraft.¹ Im deutschen Arzneimittelgesetz (AMG) wurde diese mit dem Inkrafttreten des „Zweiten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften“ am 26. Oktober 2012 in deutsches Recht überführt. In Folge müssen ab diesem Datum gemäß § 63 b AMG Zulassungsanträge eine Zusammenfassung des Pharmakovigilanzsystems des Antragstellers enthalten, dies gilt auch für Parallelimportzulassungsanträge. Dieses setzt voraus, dass der Antragsteller (= pharmazeutischer Unternehmer) eine gesetzeskonforme Pharmakovigilanzstammdokumentation (Pharmacovigilance System Master File, PSMF) vorhält. Das PSMF löst die „Detailed Description of the Pharmacovigilance System (DDPS)“ ab, die bereits seit der 14. AMG Novelle² verpflichtend eingereicht werden musste. Das Pharmakovigilanzsystem ist ein System, das die Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln und die Mitgliedstaaten anwenden, um den in den gesetzlichen Vorgaben aufgeführten Aufgaben und Pflichten nachzukommen.³ Damit dient das Pharmakovigilanzsystem der Überwachung der Sicherheit zugelassener Arzneimittel durch das frühzeitige Erkennen neuer oder geänderter Risiken und von Veränderungen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses. Entsprechende Pharmakovigilanzinspektionen zur Prüfung, ob das Pharmakovigilanzsystem des Zulassungsinhabers grundsätzlich dazu geeignet ist, die Pharmakovigilanzverpflichtungen zu erfüllen, und wie dieses praktisch umgesetzt wird, werden auch bei Parallelimporteuren regelmäßig durchgeführt.

Aufgrund des 2. Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften ist die neue Pharmakovigilanzgesetzgebung auch national für alle neuen Zulassungsanträge seit dem 26.10.2012 in Kraft getreten. Damit ist grundsätzlich ein Risikomanagementplan (RMP) vorzulegen (siehe auch Bulletin 1/2012^{4,5}). Diese grundsätzliche Pflicht wird von Seiten der Parallelimporteure für Parallelimportzulassungen derzeit in Frage gestellt. Dazu gehört auch die verpflichtende Beteiligung an Sicherheitsstudien nach der Marktzulassung – Post Authorization Safety Studies (PASS) und Post Authorization Efficacy Studies (PAES) – seitens der Parallelimporteure. Eindeutiger liegt der Fall bei beauftragtem Schulungsmaterial und anderen sicherheitsrelevanten Auflagen bei der Bezugszulassung. Diese sicherheitsrelevanten Auflagen sind auch vom Parallelimporteur adäquat umzusetzen. Von der Pflicht

der Einreichung von „Periodic Safety Update Reports (PSURs)“ sind Parallelimporteure explizit im AMG ausgenommen (§ 63 d Abs. 6), da sie auf die zugrunde liegenden Daten keinen Zugriff haben.

Ein weiterer neuer Aspekt der Pharmakovigilanzgesetzgebung ist die zusätzliche Überwachung („additional monitoring“) bestimmter Arzneimittel und deren Kennzeichnung. Hierunter fallen Arzneimittel, für die die vorliegenden Daten zu bestimmten Risiken noch begrenzt sind, zum Beispiel weil es sich um einen neuartigen Wirkstoff handelt. Diese Arzneimittel sind durch ein auf dem Kopf stehendes schwarzes Dreieck in der Packungsbeilage und Fachinformation gekennzeichnet. Die betroffenen Arzneimittel werden von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA) in einer monatlich aktualisierten Liste auf der Homepage veröffentlicht. Während beim Start im April 2013 nur zentral zugelassene Arzneimittel bzw. Wirkstoffe aufgelistet waren, ist mittlerweile durch die Aufnahme von Arzneimitteln, deren regulatorische Grundlage eine nationale oder MRP/DCP-Zulassung bildet, auch der Parallelimport von der Pflicht der entsprechenden Kennzeichnung betroffen.

Das „Pharmapackage“ beinhaltet als einen weiteren Baustein die EU-Fälschungsrichtlinie (Richtlinie 2011/62/EU), die mit der Veröffentlichung im Amtsblatt der Europäischen Union am 1. Juli 2011 in Kraft trat. Auch hier gibt es Neuerungen, die den Parallelimport betreffen, wie zum Beispiel die Serialisierung über den 2D-Barcode oder auch eine Manipulationssicherung der äußeren Verpackung. Nicht alle Arzneimittel werden von allen Sicherheitsmerkmalen gleichermaßen betroffen sein, aber sicher ist, dass in den kommenden Jahren auch die Parallelimporteure die Richtlinie nach dem Umpacken der importierten Originatorware anwenden müssen.

FAZIT

Der freie Warenverkehr ist weiterhin als hohes Gut innerhalb der EU geschützt. Gerade im Hinblick auf die Arzneimittel- und Fälschungssicherheit hat sich die Rolle des Parallelimporteurs weiterentwickelt. Beides sind wichtige Aspekte, die vom Parallelimporteur für die von ihm vertriebenen Produkte zu gewährleisten sind. Diese Weiterentwicklung dient nicht nur dem Gesundheits- und Patientenschutz, sondern ist eine Mindestvoraussetzung für die weitere Akzeptanz des Parallelimports als Versorgungsquelle mit qualitativ gleichwertigen und sicheren Arzneimitteln. Dieser Prozess wird vom BfArM und vom PEI aktiv begleitet.

REFERENZEN

1. Richtlinie 2010/84/EU zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und Verordnung (EU) Nr. 1235/2010 zur Änderung der Verordnung (EU) Nr. 726/2004

2. Vierzehntes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 29. August 2005

3. Guideline on good pharmacovigilance practice (GVP) Module II EMA/816573/2011 Rev. 1

4. Weisser K et al.: Risikomanagement-System – ein proaktives Instrument der Pharmakovigilanz. Bulletin 2/2012:25-29

5. Guideline on good pharmacovigilance practice (GVP) Module V EMA/838713/2011 Rev 1

D. OBERLE
 PROJEKTGRUPPE
 EPIDEMIOLOGIE
 (PEI)

// Epidemiologische Forschung im PEI //

Die neue Pharmakovigilanzgesetzgebung, die im Dezember 2010 vom Europäischen Parlament und Europäischen Rat verabschiedet wurde, will ausdrücklich die kontinuierliche evidenzbasierte Nutzen-Risiko-Bewertung von Arzneimitteln weiter stärken. Epidemiologische Studien stellen dabei ein wichtiges Instrument dar, um nach der Zulassung von Arzneimitteln Assoziationen zwischen Arzneimittelgabe und einem bestimmten unerwünschten Ereignis bestätigen oder entkräften zu können. In der Konsequenz können dann geeignete Maßnahmen zur Risikominimierung ergriffen werden. Im Folgenden werden die Forschungsprojekte der Projektgruppe „Epidemiologie“ der Abteilung Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten im Paul-Ehrlich-Institut (PEI) vorgestellt.

Im Jahr 2010 regte der Wissenschaftsrat¹ begleitende Forschung auf dem Gebiet der Pharmakoepidemiologie an. Dieser Empfehlung ist das Paul-Ehrlich-Institut mit der Einrichtung einer Projektgruppe „Epidemiologie“ in der Abteilung S – Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten – gefolgt. Das PEI hat bereits im Rahmen der aktiven Surveillance der pandemischen H1N1-Impfung eine deutschlandweite epidemiologische Studie (Self Controlled Case Series Study) zur möglichen Assoziation der Impfung mit dem Gullain-Barré-Syndrom durchgeführt.²

Zum Zeitpunkt der Marktzulassung ist das Risikoprofil eines Arzneimittels in der Regel nicht vollständig bekannt, da im Rahmen von klinischen Prüfungen, die hinsichtlich der Stichprobengröße limitiert sind, nicht zuverlässig seltene Nebenwirkungen untersucht werden können. Zudem werden in klinischen Studien Probanden oder Patienten häufig selektiv eingeschlossen. Immunkompromittierte, multimorbide beziehungsweise chronisch kranke Patienten oder Schwangere sind seltener vertreten. Dies ist ein Grund, warum Arzneimittel auch nach der Zulassung weiter untersucht werden. Der Zulassungsinhaber übernimmt diesbezüglich Verpflichtungen, die im Risikomanagementplan (siehe auch Bulletin 1/2012³) beschrieben sind. Es ist aber unerlässlich, dass auch Zulassungsbehörden Risikosignale, die sich zum Beispiel aus den gesetzlich vorgeschriebenen Spontanmeldungen ergeben, weiter untersuchen, um zeitnah risikominimierende Maßnahmen implementieren zu können.

METHODIK DER RISIKOFORSCHUNG

Neben der Durchführung der passiven Surveillance, die in erster Linie die Analyse und Bewertung von Spontanmeldungen zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen im zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe von Arzneimitteln sowie die Signaldetektion umfasst, wird das PEI in zunehmendem Maße Risikosignale selbst weiter untersuchen. Hierfür steht ein breites Spektrum methodischer Ansätze zur Verfügung, die das PEI je nach Fragestellung und Verfügbarkeit nutzt, darunter insbesondere die Planung, Initiierung und Durchführung pharmakoepidemiologischer Studien.

Darüber hinaus beschäftigen sich die Wissenschaftler der Abteilung „Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten“ des PEI auch mit der evidenzbasierten Bewertung des medizinischen Kenntnisstandes (Systematischer Review im Hinblick auf die Sicherheit der Arzneimittel im Zuständigkeitsbereich des PEI; Sekundärforschung z. B. Metaanalysen).

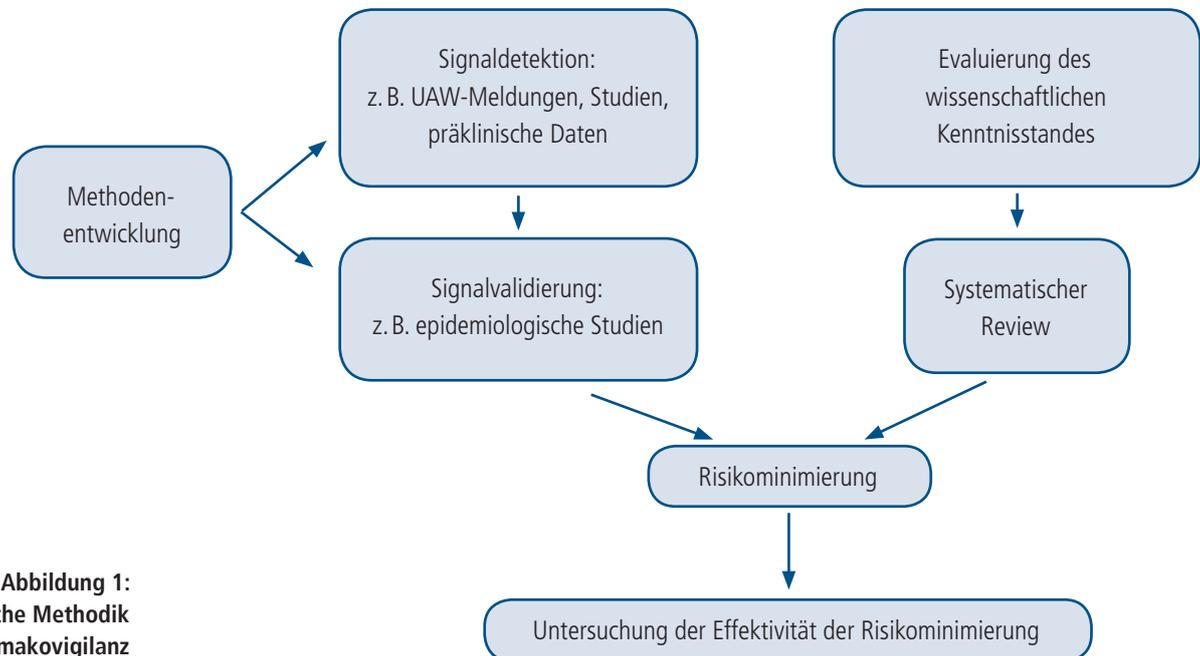


Abbildung 1:
Epidemiologische Methodik
in der Pharmakovigilanz

ABGESCHLOSSENE UND LAUFENDE PROJEKTE ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Das PEI führt in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) zwei deutschlandweite Projekte durch: eine Studie zur Inzidenz von Narkolepsie sowie eine Fall-Kontroll-Studie zu den Risikofaktoren von Narkolepsie. Hintergrund dafür ist das vermehrte Auftreten von Narkolepsie in Schweden und Finnland im Jahr 2010 bei Kindern und Jugendlichen, die mit einem bestimmten Impfstoff gegen die pandemische Influenza A/H1N1/v geimpft waren. In Deutschland lag die Impfquote mit etwa acht Prozent deutlich unter der von Schweden und Finnland (50–70 %). Dennoch stellte sich die Frage, ob auch in Deutschland nach der Pandemie mehr Menschen als erwartet an Narkolepsie neu erkrankt sind und ob das Risiko für geimpfte Kinder, Jugendliche und Erwachsene gegenüber nicht geimpften erhöht war. Das PEI berichtet auf der Homepage des Instituts umfassend über die deutschland- und europaweite Evaluation dieses Sicherheitssignals.⁴

Das PEI hat eine Untersuchung durch die Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED)⁵ zum Thema Anaphylaxie nach Kinderimpfungen finanziert. In diesem Projekt wird untersucht, wie häufig bei Kindern und Jugendlichen nach Impfungen eine Anaphylaxie gemäß den Kriterien der Brighton Collaboration (<https://brightoncollaboration.org>) auftritt. Herangezogen werden dafür zum einen Daten der zwischen 2008 und 2010 durchgeführten ESPED-Erhebung und zum anderen dem PEI im Rahmen des Infektionsschutzgesetzes gemeldete Verdachtsfälle von Anaphylaxie nach Impfung bei Kindern und Jugendlichen im gleichen Zeitraum.

Die unbeabsichtigte Impfung in der Frühschwangerschaft ist immer wieder ein Grund für Anfragen an das PEI. In Zusammenarbeit mit der London School of Hygiene and Tropical Medicine erstellt die Projektgruppe „Epidemiologie“ zurzeit eine systematische Literaturanalyse zum Risiko der Rötelnimpfung in der Schwangerschaft für das Ungeborene. Im Rahmen dieser Sekundärforschung werden alle verfügbaren Primärstudien (Originalpublikationen) systematisch und nach definierten Methoden⁶ identifiziert, ausgewählt, kritisch bewertet⁷ sowie die Ergebnisse extrahiert und deskriptiv beziehungsweise – sofern möglich – mit statistischen Methoden quantitativ (Metaanalyse) ausgewertet.

REFERENZEN

1. Stellungnahme des Wissenschaftsrats zum Paul-Ehrlich-Institut (PEI), Langen, Drs. 9860-10, Potsdam 07 05 2010; <http://www.wissenschaftsrat.de/download/archiv/9860-10.pdf>

2. Prestel J et al.: Risk of Guillain-Barre syndrome following pandemic influenza A(H1N1) 2009 vaccination in Germany. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014 May 10; doi: 10.1002/pds.3638

3. Weisser K et al.: Risikomanagement-System – ein proaktives Instrument der Pharmakovigilanz. *Bulletin* 1/2012:25-29

4. Paul-Ehrlich-Institut: 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>

5. ESPED – Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland: <http://www.esped.uni-duesseldorf.de>

6. Moher D et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*2009;339: b2535

7. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin: Systematischer Review; <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/literatur/manual-literaturrecherche.pdf>

8. Epidemiologische Untersuchung zum Guillain-Barré-Syndrom/ Miller-Fisher-Syndrom; <http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/pharmakovigilanz/forschung/gbs-studie/gbs-guillain-barre-syndrom-studie-inhalt.html>

9. Oberle D et al.: Rotavirus vaccination: A risk factor for intussusception? *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2014;57(2):234-241

10. Risiko für Invagination bei später Rotavirusimpfung. *Bulletin* 1/2014:42; http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/bulletin-zur-arzneimittelsicherheit/2014/1-2014.pdf?__blob=publicationFile&v=10

11. Paul-Ehrlich-Institut: Deutschlandweite Narkolepsie-Studie; <http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/pharmakovigilanz/forschung/narkolepsie-studie/narkolepsie-studie-inhalt.html>

Tabelle: Überblick zu den bereits abgeschlossenen und den laufenden Projekten

Projekt	Studiendesign	Projektbeginn	Projektende
pandemische H1N1-Impfung und Guillain-Barré-Syndrom (GBS)	Self-Controlled-Case-Series Design ^{2,8}	11/2009	12/2010
Rotavirusimpfstoffe und Invagination	Observed versus Expected Analyse ^{9,10}	2006	2010
Inzidenz der Narkolepsie vor, während und nach der Influenzapandemie	Befragung schlafmedizinischer Zentren in Deutschland Auswertung nach der Capture-Recapture-Methode ¹¹	04/2012	02/2014
Risikofaktoren von Narkolepsie in Deutschland	Fall-Kontroll-Studie ¹¹	03/2013	noch nicht abgeschlossen
Kinderimpfungen und Anaphylaxie	Capture-Recapture-Methode ¹²	06/2008	noch nicht abgeschlossen
Sicherheit der Impfung bei Nichtkenntnis einer Schwangerschaft	systematische Literaturanalyse; WHO-Projekt	Herbst 2013	noch nicht abgeschlossen

AUSBLICK

Während derzeit die Sicherheit von Impfungen im Mittelpunkt der pharmakoepidemiologischen Forschung des PEI steht, ist es vorgesehen, in Zukunft auch die Sicherheit anderer biomedizinischer Arzneimittel im Zuständigkeitsbereich des PEI zu untersuchen. Auch hat sich das PEI zur Aufgabe gemacht, mit der Projektgruppe „Epidemiologie“ eine Infrastruktur in der für die Erfassung und Beobachtung von Arzneimittel-Nebenwirkungen zuständigen Abteilung zu etablieren, die es erlaubt, basierend auf Sekundärdaten (anonymisierte Daten) Analysen zu relevanten Fragestellungen der Pharmakovigilanz durchzuführen. Dies geschieht auch durch andere Behörden wie z. B. die britische Zulassungsbehörde MHRA oder die US-amerikanische Food and Drug Administration FDA. Damit schafft das PEI die Möglichkeit, schneller als bisher neu detektierte Sicherheitssignale zu untersuchen, um gezielt Risikominimierungsmaßnahmen empfehlen beziehungsweise einleiten zu können. Ein weiterer Schwerpunkt besteht in der Entwicklung neuer Methoden zur verbesserten und frühzeitigeren Signaldetektion.

12. ESPED – Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland: Anaphylaxie nach Impfungen; Stand 17.06.2008; http://www.esped.uni-duesseldorf.de/Expose_Anaphylaxie.htm

NEUES IN KÜRZE

EUROPÄISCHE ARZNEIMITTELAGENTUR VERÖFFENTLICHT ZUSAMMENFASSUNGEN DER RISIKOMANAGEMENT-PLÄNE VON NEU ZENTRAL ZUGELASSENEN ARZNEIMITTELEN

Durch die neue Pharmakovigilanzgesetzgebung (EU-Verordnung Nr. 1235/2010 und EU-Richtlinie 2010/84) wurde u. a. auch die Transparenz im Bereich der Pharmakovigilanz deutlich erhöht. In diesem Zusammenhang veröffentlicht die Europäische Zulassungsagentur EMA nun auch eine Zusammenfassung der Risikomanagement-Pläne (RMP) auf ihrem Internetportal. Der RMP beschreibt das Risikomanagementsystem für ein Arzneimittel und ist Teil der Zulassung. Struktur und Inhalt eines RMP wurden im Bulletin 1/2012 ausführlich dargestellt.

Die Zusammenfassung beinhaltet u. a. Tabellen mit den identifizierten und potenziellen Risiken des Arzneimittels, einen Überblick über alle Pharmakovigilanzaktivitäten und risikominimierenden Maßnahmen, eine Liste mit allen bisher fehlenden und noch zu sammelnden Informationen (z. B. über die Langzeitanwendung) sowie eine Liste aller geplanten Studien. Sie ist für interessierte Kreise gedacht, die sich genauer über das Risikomanagement informieren wollen. Sie werden regelmäßig aktualisiert.

Die EMA hat dazu ein Frage-Antwort-Dokument veröffentlicht: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/05/WC500166101.pdf

Das Template der EMA wird auch für die Zusammenfassung der Riskomanagement-Pläne zu neuen national zugelassenen Arzneimitteln genutzt, die auf der DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information)-Homepage (www.dimdi.de) einsehbar sind.

GESICHERTER FALL EINER DURCH IMPFVIRUS AUSGELÖSTEN HERPES-ZOSTER-ERKRANKUNG

Im Rahmen einer US-amerikanischen Studie wurden 206 geimpfte und 210 ungeimpfte Patienten mit klinischer Diagnose eines Herpes zoster nach Zustimmung einem zusätzlichen PCR (Polymerase-Kettenreaktion)-Test (im Abstrich aus den Hautläsionen, Speichel und Urin) unterzogen.¹ Dabei konnte in beiden Gruppen gleichermaßen bei 85 Prozent der Patienten die Diagnose mit positivem PCR-Nachweis bestätigt werden. Mit Ausnahme eines Falles handelte es sich um den Wildtyp des Varizella-zoster-Virus (VZV). Bei einer geimpften Patientin, die neun Monate nach Impfung (Zostavax®) eine Herpes-zoster-Infektion entwickelte, wurde dabei ein positiver PCR-Nachweis des Impfvirus-(Oka-) Stammes geführt. Es gab keinen Hinweis auf eine vor der Zostererkrankung stattgefunden Exposition mit Varizellenvirus. Dieser Fall einer immunkompetenten 68-jährigen Frau wurde auch als Fallbericht publiziert.² Die Erkrankung verlief mild und heilte nach Aciclovirbehandlung innerhalb von zehn Tagen komplikationslos aus. Virologische Untersuchungen ergaben keine geänderte Pathologie des isolierten Virus.

Es handelt sich um den ersten publizierten Fall einer Herpes-zoster-Erkrankung bei einer immunkompetenten Patientin, die nachweislich durch das Impfvirus ausgelöst wurde. Eine Schwäche der Untersuchung ist, dass es nicht gelang, eine frühere VZV-Infektion im Leben dieser Patientin vor der Zosterimpfung nachzuweisen. Es ist aber aufgrund der anamnestischen Angaben sehr wahrscheinlich, dass die Patientin im Laufe ihres Lebens gegenüber VZV exponiert war.

Im Impfstoff Zostavax® wird der gleiche lebend attenuierte Impfstamm (Oka) eingesetzt wie in dem Windpockenimpfstoff des gleichen Zulassungsinhabers (Varivax®), jedoch in einer etwa 14-mal höheren Dosis.

Es ist schon länger bekannt, dass auch die VZV-Impfviren ähnlich dem Wildtypvirus Latenz entwickeln und später durch Reaktivierung einen klinischen Herpes zoster verursachen können. Es ist jedoch von einer deutlich geringeren Häufigkeit im Vergleich zur Wildvirusinfektion auszugehen.

Auch bei VZV-geimpften Kindern gibt es Fälle von Herpes zoster, obwohl diese Erkrankung

im Kindesalter extrem selten ist.³ Die Inzidenz bei geimpften Kindern wird auf 14 Fälle pro 100.000 Personenjahre geschätzt. Auch hier sind Fälle bekannt, bei denen ein gesicherter Nachweis auf den Impfvirusstamm als Auslöser der Zostererkrankung geführt wurde.⁴

In den kontrollierten klinischen Studien zur Zulassung von Zostavax® (> 19.000 Geimpfte; 58.200 Personenjahre) trat kein Fall von Herpes zoster auf, sodass davon auszugehen ist, dass die Zostererkrankung durch Impfvirus ein seltenes Ereignis darstellt. Eine Änderung der Fachinformation des auch in Europa zugelassenen Impfstoffes Zostavax® wird zurzeit auf europäischer Ebene diskutiert.

REFERENZEN

1. <https://idsa.confex.com/idsa/2013/webprogram/Paper39364.html>
2. Tseng HF et al.: Herpes Zoster caused by vaccine-strain Varizella Zoster Virus in an immunocompetent recipient of Zoster vaccine. Clin Infect Dis. 2014;58(8):1125-1128
3. Ulman CA et al.: Herpes Zoster in a 2-year-old vaccinated against varicella. Dermatology Online Journal. 2014;20(1):18
4. Uebe B et al.: Herpes Zoster by reactivated vaccine varizella zoster virus in a healthy child. Eur J Pediatr. 2002;161:442-444

BFARM WARNT VOR FÄLSCHUNG DES ARZNEIMITTELS SUTENT® 25 MG UND 50 MG HARTKAPSELN AUS RUMÄNIEN

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) warnt vor Fälschungen des Krebstherapeutikums Sutent® Hartkapseln der Firma Pfizer mit der Wirkstoffstärke 25 mg und 50 mg. Sutent® enthält den Wirkstoff Sunitinib und wird in Krankenhäusern und onkologischen Fachpraxen zur Behandlung von gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), metastasierenden Nierenzellkarzinomen (mRCC) und pankreatischen neuroendokrinen Tumoren (pNET) verwendet. Die bisherigen Fälschungen, die in mehreren Fällen auch auf den deutschen Markt gelangt sind, haben die Chargennummern U299B, U674C, U049C

und U977C (Haltbarkeitsdatum 10/2015, 01/2016, 07/2015 und 07/2016). Sie wurden bei den Parallelimporteuren CC Pharma und Oripharma entdeckt.

Das BfArM weist die Anwender darauf hin, die Hartkapseln vorsorglich zu untersuchen und Verdachtsfälle dem BfArM zu melden. Die Fälschung unterscheidet sich vom Original durch (siehe auch Abbildungen):

- Das Pfizer-Logo auf den Verschlussfolien der Hartkapselplastikflaschen ist weiß auf schwarzem Grund.
- Die Beschriftung „Pfizer“ und „STN50“ oder „STN 25“ fehlt auf den Kapseln.

- Die Kapseln sind rosa und nicht karamellfarben (50 mg) oder mit karamellfarbenem Oberteil und orangefarbenem Unterteil (25 mg).
- Die Kapseln sind sichtbar größer.

Das BfArM steht in engem Kontakt mit der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA und den Landesbehörden, die in Deutschland für die Überwachung des Verkehrs mit Arzneimitteln zuständig sind. Sobald weitere Informationen vorliegen, wird das BfArM unverzüglich darüber informieren.

**Abbildungen:**

A: Die Original-Sutent®-50-mg-Hartkapseln (Abbildung) sind Karamellfarben mit einer Beschriftung auf dem Ober- und Unterteil der Kapsel. Die Original-Sutent®-25-mg-Hartkapseln sind halb karamell- und halb orangefarben. **B:** Original: Weißes Pfizer-Logo auf der Aluminiumfolie **C:** Fälschung: Die Kapseln sind rosa. Die Flaschenbeschriftung trägt eine Chargennummer und ein Haltbarkeitsdatum von Pfizer für den rumänischen Markt. **D:** Fälschung: Die Aluminiumfolie trägt das Pfizer-Logo in Schwarz.

BERICHTE ÜBER SCHWERGÄNGIGE FERTIGSPRITZEN BEI DEM SECHSFACHIMPFSTOFF HEXYON®

Beim Paul-Ehrlich-Institut sind zwischen Juli 2013 und Mitte Februar 2014 Meldungen zu dem neu zugelassenen Sechsfachimpfstoff Hexyon® (in der EU auch als Hexacima® und Hexaxim® vermarktet) eingegangen, die über einen schwergängigen Kolben beziehungsweise erhöhten Druckaufwand bei der Anwendung der Fertigspritze des Impfstoffs berichteten. Die Zulassungsinhaber (Sanofi Pasteur und Sanofi Pasteur MSD) bestätigen, dass die Fertigspritze schwergängiger ist als andere. Dies habe jedoch keinen Einfluss auf die Qualität des Impfstoffes. Entsprechende technische Veränderungen des Spritzendesigns sind bereits im Gang.

STRONTIUMRANELATHALTIGE ARZNEIMITTEL: DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION IM RAHMEN EINES EUROPÄISCHEN RISIKOBEWERTUNGSVERFAHRENS

Die Europäische Kommission hat basierend auf der Empfehlung des PRAC und auf dem wissenschaftlichen Gutachten des CHMP am 15.04.2014 entschieden, die Fach- und Gebrauchsinformation für die beiden Zulassungen strontiumranelathaltiger Arzneimittel, Osseor® und Protelos®, an den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen.

Die Europäische Arzneimittelbehörde hatte nach Abschluss ihrer Bewertung von Osseor® und Protelos® empfohlen, die Anwendung der Arzneimittel noch stärker einzuschränken, und zwar auf die Therapie von Frauen (in der Postmenopause) und Männern mit schwerer Osteoporose zur Vorbeugung von Knochenbrüchen, die mit anderen für die Behandlung der Osteoporose zugelassenen Medikamenten nicht behandelt werden können. Zusätzlich sollen diese Patienten regelmäßig von ihren Ärzten untersucht und die Therapie bei Auftreten von kardialen Nebenwirkungen oder Kreislaufproblemen, wie unkontrollierbarem Bluthochdruck oder pektanginösen Beschwerden, abgebrochen werden. Wie bereits in einem vorherigen Risikobewertungsverfahren empfohlen, dürfen Patienten diese Arzneimittel nicht anwenden, die vorher bereits bestimmte Herz- oder Kreislaufprobleme wie Schlaganfall, Herzinfarkt oder arterielle Verschlusskrankheiten gehabt haben. Dieses Risikobewertungsverfahren war Gegenstand eines Beitrags in der Ausgabe 1/2014 des Bulletins zur Arzneimittelsicherheit.

http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/RV-strontiumranelat2.html

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

18.06.2014 **ARZNEIMITTELDIEBSTÄHLE IN ITALIEN – ALIMTA®, AVASTIN®, HERCEPTIN®, HUMATROPE®,**
04.06.2014 **MABTHERA®, REMICADE®**

16.05.2014 BfArM und PEI wurden im April 2014 von den italienischen Behörden über Diebstähle der Arzneimittel Alimta®, Avastin®, Herceptin®, Humatrope®, MabThera® und Remicade® informiert. Zur Abstimmung weiterer Maßnahmen für die Patientensicherheit standen und stehen das BfArM und das PEI im engen Austausch mit den in Deutschland für die Überwachung des Arzneimittelverkehrs zuständigen Landesbehörden. Zu den Maßnahmen, die eingeleitet wurden, gehört, dass Fläschchen der genannten Arzneimittel, die ursprünglich für den Gebrauch in Italien gekennzeichnet waren und nun im Verdacht stehen, gestohlen und möglicherweise in die Versorgungskette eingeschleust worden zu sein, unter Quarantäne gestellt wurden, bis der Nachweis über ihren legalen Ursprung anhand der Lieferkette erbracht wird. Die Chargennummern der betroffenen Chargen von Avastin®, Herceptin®, Mabthera® und Remicade® können unter www.pei.de → Vigilanz → 04.06.2014, 16.05.2014 und 15.04.2014 eingesehen werden.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

13.06.2014 **FENTANYLHALTIGE TRANSDERMALE PFLASTER: MÖGLICHE LEBENSBEDROHLICHE FOLGEN BEI UNBEABSICHTIGTER EXPOSITION**

Die Zulassungsinhaber fentanylhaltiger transdermaler Pflaster informieren in einem Rote-Hand-Brief über weiterhin vorkommende Fälle, in denen nicht mit Fentanylpflastern behandelte Personen (insbesondere Kinder) in Kontakt mit den Pflastern kommen. Um potenziell lebensbedrohliche Situationen durch die unbeabsichtigte Applikation von Fentanylpflastern zu vermeiden, wird daran erinnert, Patienten und Pflegepersonal über die Risiken einer unbeabsichtigten Übertragung eines Pflasters auf eine andere Person, eines versehentlichen Verschluckens von Pflastern und über die Notwendigkeit einer angemessenen Entsorgung genau zu informieren.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

11.06.2014 **PROCORALAN® (IVABRADIN): POTENZIELL GEFÄHRLICHE BRADYKARDIEN**

Die Firma Servier Deutschland GmbH erinnert in einem Informationsbrief daran, dass bei der Anwendung des ivabradinhaltigen Arzneimittels Procoralan® bestimmte Bedingungen zur Vermeidung potenziell gefährlicher Bradykardien bei der symptomatischen Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris beachtet werden müssen. Erste Daten weisen darauf hin, dass die ungünstigen kardiovaskulären Ergebnisse der SIGNIFY-Studie hauptsächlich mit der Zielherzfrequenz von unter 60 Schlägen pro Minute in Zusammenhang stehen könnten. Die Daten dieser Studie werden derzeit weitergehend ausgewertet, um deren Bedeutung für den klinischen Einsatz von Ivabradin genau zu verstehen.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

05.06.2014 **SOLIRIS® 300 MG KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INFUSIONSLÖSUNG (ECULIZUMAB): ÜBERPRÜFUNG DES LAGERBESTANDES WEGEN AUFTRETENS SICHTBARER PARTIKEL IN VERSCHIEDENEN CHARGEN**

Alexion Pharma Germany GmbH bittet in einem Informationsbrief um eine Überprüfung des Lagerbestandes bezüglich einzelner Soliris®-Chargen, in denen sichtbare Partikel beobachtet wurden, und weist darauf hin, diese nicht mehr zu verwenden. Betroffen sind folgende Chargen: P0000406, P0000503, P0000901, P0001102, 00013A, 00019B, 12SOL2B, 00020B, 00021A, 00023D, 00021C, P0002006, 00024D.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

05.06.2014 **RIENSO® (FERUMOXYTOL): RISIKO SCHWERWIEGENDER ÜBEREMPFLINDLICHKEITSREAKTIONEN**

Im Zusammenhang mit der aktuellen Bewertung von weltweiten Daten zu schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen bei der Anwendung des Arzneimittels Rienso® durch die EMA wurden Angehörige von Gesundheitsberufen in Ländern, in denen Rienso® verkauft wird, auf die in der Produktinformation beschriebenen Maßnahmen zur Minimierung dieses Risikos hingewiesen (siehe hierzu auch Informationen auf der EMA-Webseite). Beim Arzneimittel Rienso® handelt es sich um ein intravenös zu applizierendes Eisenpräparat zur Behandlung einer Anämie, die bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung durch einen Eisenmangel verursacht wird. Rienso® ist EU-weit zugelassen, wird in Deutschland derzeit aber nicht vermarktet, so dass hier keine entsprechende Risikokommunikation an die Ärzte- und Apothekerschaft erfolgte.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

28.05.2014 INVIRASE® (SAQUINAVIR): WICHTIGE NEUE SICHERHEITSINFORMATIONEN ZU EKG-KONTROLLEN

Die Firma Roche Pharma AG informiert in einem Rote-Hand-Brief über neue Empfehlungen zu EKG-Kontrollen bei zuvor unbehandelten Patienten, die Invirase® (Saquinavir) erhalten. Mit dieser Information soll die Notwendigkeit von EKG-Kontrollen nach Beginn einer Behandlung mit Saquinavir/Ritonavir sowie die empfohlenen Zeitpunkte für diese Kontrollen hervorgehoben werden.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

23.05.2014 NORDITROPIN® SIMPLEXX® 10 MG / 1,5 ML: AUFTRETEN EINER GEFÄLSCHTEN PATRONE

Die Firma Novo Nordisk Pharma GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief über das Auftreten einer gefälschten Patrone des Arzneimittels Norditropin® SimpleXx® 10 mg/1,5 ml (Wirkstoff Somatropin). Im Interesse der Patientensicherheit weist die Firma darauf hin, wie das gefälschte Produkt erkannt werden kann und welches potenzielle Sicherheitsrisiko damit einhergeht.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

09.05.2014 BUCCOLAM® (MIDAZOLAM): RÜCKRUF WEGEN EINES POTENZIELLEN QUALITÄTSMANGELS

Die Firma ViroPharma GmbH informiert in einem Informationsbrief über den Rückruf des Arzneimittels Buccolam®. Bei einer Routineinspektion der Herstellungsstätte wurde das potenzielle Risiko einer Kreuzkontamination mit einem anderen Arzneimittel festgestellt, das an gleicher Stelle produziert wird. Bisher wurde keine Kontamination der Buccolam®-Proben festgestellt. Bis zur erneuten Bereitstellung von Buccolam® sollten alternative Produkte (z. B. rektal verabreichtes Diazepam) verwendet werden.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

09.05.2014 HYDROXYZIN – MÖGLICHERWEISE ERHÖHTES RISIKO FÜR HERZRYTHMUSSTÖRUNGEN: START EINES EUROPÄISCHEN RISIKOBEWERTUNGSVERFAHRENS

Das BfArM informiert über die Einleitung eines europäischen Bewertungsverfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG. Vor dem Hintergrund der bereits bekannten potenziell arrhythmogenen Eigenschaften des Hydroxyzins und des damit einhergehenden erhöhten Risikos einer QT-Intervall-Verlängerung und torsadogenen Potenzials hat der Zulassungsinhaber UCB eine Nutzen-Risiko-Bewertung durchgeführt. Hierbei wurde ein möglicherweise erhöhtes Risiko von Veränderungen der elektrischen Aktivität des Herzens und damit verbunden von Herzrhythmusstörungen, insbesondere in höheren Dosen, identifiziert. Der Zulassungsinhaber UCB beantragte daraufhin bei der ungarischen Arzneimittelbehörde die Streichung von zwei Indikationen und die Begrenzung der Tageshöchstdosis von derzeit 300 mg auf 100 mg. Für in Deutschland zugelassene Arzneimittel beträgt die empfohlene Tageshöchstdosis bereits jetzt 75 mg.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

06.05.2014 SIMVASTATIN: RISIKO FÜR MYOPATHIE UND RHABDOMYOLYSE BEI HOHEN DOSEN

Die Produktinformationen von simvastatinhaltigen Arzneimitteln sind basierend auf den PRAC-Empfehlungen zu Signalen vom April 2014 bezüglich Hinweisen zum genetischen Polymorphismus von Transportproteinen und dem damit verbundenen Risiko für Myopathie/Rhabdomyolyse zu ergänzen. Das BfArM gibt hiermit die deutschen Texte bekannt.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

25.04.2014 FÄLSCHUNGEN DES ARZNEIMITTELS HERCEPTIN® 150 MG PULVER (TRASTUZUMAB) – VERSCHIEDENE CHARGEN BETROFFEN

Roche Pharma AG informiert in einem Rote-Hand-Brief darüber, dass in Finnland, Deutschland, Österreich, Schweden und UK gefälschte Arzneimittel sichergestellt wurden, die als italienische Handelsware von Herceptin 150 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats gekennzeichnet waren. In Deutschland hat das Paul-Ehrlich-Institut angeordnet, dass die Parallelimporteure/-vertreiber, die Ware mit den betroffenen Chargenbezeichnungen in den Verkehr gebracht haben, einen Rückruf der betroffenen Chargen durchführen müssen. Es wird nicht erwartet, dass es aufgrund dieser Aktivitäten im Markt zu einem Engpass bei der Verfügbarkeit von Herceptin 150 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats kommen wird.

[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