

# BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

**INHALT** Ausgabe 4 | Dezember 2014

<b>ARZNEIMITTEL IM BLICK</b>	Amphetaminhaltige Anorektika	03
	Lithium und Folgen der Langzeittherapie	08
	Verdacht auf Übertragung von Q-Fieber durch Frischzellentherapie	13
	Sicherheit von Impfungen während der Schwangerschaft	16
<b>PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT</b>	Pharmakovigilanz bei Älteren – Herausforderungen der Kausalitätsbewertung anhand von Fallbeispielen aus der Nebenwirkungsdatenbank des BfArM	21
<b>FORSCHUNG</b>	Sicherheit der Gentherapie mit ins zelluläre Erbgut integrierenden Vektoren: Risikoeinschätzung durch den In-vitro-Immortalisierungsassay	35
<b>NEUES IN KÜRZE</b>	Meldungen aus BfArM und PEI	42
<b>AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN</b>	Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	43

## **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 ein wichtiges Früherkennungssystem im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Beide Behörden rufen alle Angehörigen von Heilberufen nachdrücklich dazu auf, Verdachtsfälle auf Arzneimittelnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach der Zulassung zu melden. Insbesondere bei Meldungen im Zusammenhang mit der Anwendung biologischer Arzneimittel (arzneilich wirksame Bestandteile, die aus Ausgangsmaterial biologischen Ursprungs gewonnen werden) sollte die Chargennummer mit angegeben werden, um die Rückverfolgbarkeit zu erleichtern. Für die Meldung von Impfreaktionen nach § 11 Abs. 3 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) sowie von unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen nach § 16 Abs. 2 des Transfusionsgesetzes (TFG) ist die Angabe der Chargennummer gesetzlich vorgeschrieben.

## IMPRESSUM

### HERAUSGEBER

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

### REDAKTION

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

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

### LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

### DRUCK

Druckerei Eberwein oHG, 53343 Wachtberg-Villip

### VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

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

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

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

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

### NACHDRUCK

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

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

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

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 Gewebesubereitungen, Allergene, Arzneimittel für neuartige Therapien und gentechnisch hergestellte Blutbestandteile.

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

Beide Bundesoberbehörden haben nach der Feststellung von medizinisch nicht vertretbaren Risiken u. a. die Möglichkeit, durch behördlich angeordnete Anwendungsbeschränkungen – ggf. bis zum Widerruf einer bereits erteilten Arzneimittelzulassung – den sicheren Umgang mit Arzneimitteln zu unterstützen. Das BfArM und das PEI arbeiten dabei mit den entsprechenden Behörden der anderen EU-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](http://www.akdae.de), Arzneimittelkommission Zahnärzte – AKZ: [www.bzaek.de](http://www.bzaek.de) bzw. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker – AMK: [www.abda-amk.de](http://www.abda-amk.de)).

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

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

## MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

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

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

## // Amphetaminhaltige Anorektika //

T. MEIER  
(BfArM)

Bei Antiadiposita (Schlankheits- oder Abnehmmittel) und Anorektika (Appetitzügler beziehungsweise Appetithemmer) handelt es sich um Arzneimittel, die bei Übergewicht beziehungsweise Adipositas eingesetzt werden, um das Körpergewicht zu reduzieren. Man unterscheidet grundsätzlich peripher und zentral wirkende Antiadiposita. Der Wirkstoff Orlistat hemmt das Enzym Lipase und verhindert dadurch im Darm die Fettaufnahme. Dieser Wirkstoff ist derzeit das einzige peripher wirkende Abnehmmittel, das zugelassen ist. Der Wirkstoff Rimonabant nimmt als Cannabinoid-1 (CB1)-Rezeptor-Antagonist eine Zwitterstellung ein, da der Zielrezeptor CB1 sowohl zentral im Gehirn als auch peripher in Fettzellen vorkommt.<sup>1</sup> Der Fokus dieses Artikels liegt auf den zentral wirksamen Anorektika, denen die Wirkung auf das zentrale Hunger-/Sättigungszentrum im Hippocampus und eine stimulierende Wirkung gemeinsam ist.

### PHARMAKOLOGIE

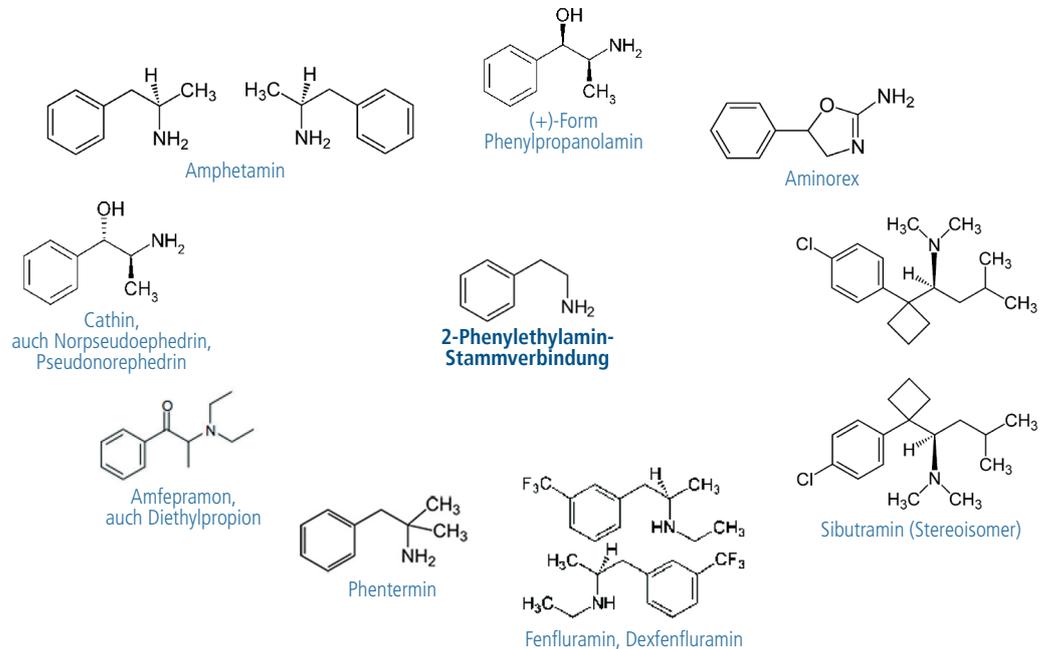
Die zur Gewichtsreduktion eingesetzten zentralen Wirkstoffe Aminorex, Fenfluramin und Dexfenfluramin, Amfepramon, Cathin, Phentermin, Phenylpropanolamin und Sibutramin leiten sich chemisch vom 2-Phenylethylamin ab und werden der Gruppe der Amphetaminderivate zugerechnet. Durch das Fehlen phenolischer Hydroxylgruppen sind sie ZNS-gängig.<sup>2</sup> Soweit bekannt, entfalten sie ihre Wirkung über die Freisetzung, Wiederaufnahmehemmung oder Abbauehemmung von Neurotransmittern mit einer konsekutiven Erhöhung der Konzentration des Transmitters im synaptischen Spalt. Je nach Substanz betrifft dies in unterschiedlichem Ausmaß Dopamin, Noradrenalin und Serotonin. Eine rasche Tachyphylaxie tritt ein, wenn die Noradrenalin enthaltenden Speichervesikel bei wiederholter Anwendung an Noradrenalin verarmen.<sup>2</sup> Einige Wirkstoffe wirken nur indirekt, andere indirekt und direkt sympathomimetisch. Die direkte sympathomimetische Wirkung durch Stimulation der Beta-Rezeptoren am Herz bewirkt eine Erhöhung der Herzfrequenz.<sup>2</sup> Die zentral erregende Wirkung wird der Freisetzung von Dopamin zugeschrieben.

Phentermin ist wie Amfepramon ein Noradrenalin freisetzender Wirkstoff, Phenylpropanolamin ein direktes (Alpha-1-Rezeptor-Agonist) und indirektes Sympathomimetikum. Fenfluramin und Dexfenfluramin sind selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Sibutramin ein Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer.<sup>3</sup>

Der Rezeptor-Typ und die Affinität zu den verschiedenen Rezeptoren scheint die Art der Nebenwirkung zu bestimmen. So kann eine Erhöhung des Dopamins zu Psychosen führen; eine Aktivierung des Serotonin-2B-Rezeptors am Herzgewebe wird für das Auftreten von Herzklappenveränderungen verantwortlich gemacht.<sup>4</sup> Die Noradrenalinausschüttung sorgt für eine Blutdrucksteigerung<sup>5</sup> und könnte zu beobachteten Schlaganfällen geführt haben.<sup>6</sup>

### WIRKSAMKEIT

Die Gewichtsabnahme bei der Behandlung mit zentralen Anorektika geschieht durch Appetithemmung im Hungerzentrum sowie psychomotorische Stimulation, die zu einer Erhöhung des Grundumsatzes führt.

**Abbildung:****Chemische Struktur von 2-Phenylethylamin und von als zentrale Anorektika eingesetzten Wirkstoffen**

Insgesamt scheint die Gewichtsabnahme bei den zentral wirksamen Anorektika, zu denen die Amphetamine gehören, größer als bei den peripher (z. B. im Darm) wirksamen zu sein. Sie liegen bei fünf bis zehn Prozent des Anfangskörpergewichts, oft auch unter fünf Prozent nach einem Jahr Behandlung.<sup>3</sup> Unter dem neuen Anorektikum Sibutramin betrug die durchschnittliche, über die Placeborate hinausgehende Gewichtsabnahme zwischen drei und neun Prozent.<sup>2</sup>

Nur wenige Patienten erreichen mit dem Gebrauch von Anorektika ihr Zielgewicht oder gar ihr Idealgewicht.<sup>7</sup> Nur etwa zwei Drittel des Gewichtsverlustes können über ein Jahr gehalten werden; die Fünf-Jahres-Erfolgsrate ist häufig unter fünf Prozent.<sup>7</sup>

Die Beendigung der Behandlung mit einem Anorektikum führt wieder zu einem stetigen Anstieg des Gewichtes.<sup>7</sup>

Wenn eine Gewichtsabnahme mehr als eine kosmetische Verbesserung bewirken soll, ist es notwendig, messbare Gesundheitserfolge zu zeigen, wie eine Verbesserung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität.<sup>8</sup> In einer Sitzung der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA favorisierte diese für den Beleg der kardiovaskulären Sicherheit harte Endpunkte (major cardiovascular endpoints = MACE; zu diesen zählen Myokardinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulär bedingter Tod).<sup>8</sup> Ob eine Gewichtsreduktion bei primär übergewichtigen Personen zu einer Verbesserung des kardiovaskulären Outcomes oder der Gesamtmortalität führt, ist bis jetzt nicht in randomisierten Studien mit harten Endpunkten gezeigt worden.<sup>4</sup> Neben einer Gewichtsabnahme haben einige Anorektika Verbesserungen des Glukose- und Lipidstoffwechsels gezeigt.

## RISIKEN

Die Risiken zentral wirkender Anorektika beschäftigen die Behörden weltweit schon lange. In den USA wurde 1947 Methamphetamin, einige Jahre später Phentermin und Fenfluramin als Anorektika zugelassen. Als diese in den 1970er-Jahren massiv missbräuchlich benutzt wurden, wurde die Anwendungsdauer auf wenige Wochen beschränkt.<sup>9</sup>

1962 wurde Aminorex synthetisiert, ab 1965 war es in Deutschland als verschreibungspflichtiges Anorektikum verfügbar. Bereits einige Jahre später wurde es wieder vom Markt genommen wegen des Risikos pulmonaler Hypertonie und einer Reihe von Todesfällen, die mit der Einnahme in Verbindung gebracht wurden. 1967 traten zunächst in einer Berner Klinik und später in Kliniken in Österreich und Deutschland gehäuft Fälle von pulmonalem Hochdruck auf. Die behandelnden Ärzte bemerkten bei den Patienten eine Verschiebung des Kollektivs hin zu älteren, übergewichtigen Personen, die in der Mehrzahl Aminorex eingenommen hatten. Nach Marktrücknahme des Arzneimittels sank die Zahl der Fälle von pulmonalem Hochdruck wieder.<sup>10</sup>

Der Gebrauch einer Kombination von Fenfluramin und Phentermin (bekannt als Fen-Phen) stieg 1992 rapide an, nachdem eine Studie veröffentlicht worden war, die eine dauerhafte Gewichtsreduktion zeigte.<sup>4</sup> Ein Jahr später bemerkten französische Ärzte eine Häufung von pulmonalem Hochdruck bei Patienten, die Fenfluraminderivate einnahmen<sup>11</sup> und 1997 veröffentlichten Connelly und sein Team einen Artikel zum Zusammenhang von Herzklappenschäden und der Einnahme von Fen-Phen.<sup>4</sup>

In einem ersten europäischen Risikobewertungsverfahren 1996 zu Fenfluramin und Dexfenfluramin und dem Risiko für pulmonale Hypertonie wurde die Aufnahme von Sicherheitshinweisen und Handlungsempfehlungen in die Produktinformation zur Minimierung des Risikos von pulmonaler Hypertonie beauftragt. Ein zweites europäisches Risikobewertungsverfahren (1997) zum zusätzlichen Risiko von Herzklappenschäden endete 1999 mit der Empfehlung, die Zulassungen aufgrund eines negativen Nutzen-Risiko-Verhältnisses zu widerrufen. Faktisch waren Fenfluramin und Dexfenfluramin bereits seit 1997 in der EU nicht mehr verfügbar. In diesem zweiten Risikobewertungsverfahren wurden neben Fenfluramin und Dexfenfluramin unter anderem auch die Wirkstoffe Amfepramon und Phentermin eingeschlossen. Betroffene Firmen klagten daraufhin vor dem Europäischen Gerichtshof. Dieser hob 2003 den Beschluss des Widerrufs der Zulassungen für einige Arzneimittel auf, in der Hauptsache aus formalen Gründen.

Derzeit sind in Deutschland noch drei Arzneimittel mit dem Wirkstoff Amfepramon sowie ein Arzneimittel mit dem Wirkstoff Cathin verkehrsfähig.

Auch für Phenylpropanylamin (PPA), ebenfalls ein Anorektikum aus der Gruppe der Amphetamine, empfahl die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA den Zulassungsinhabern aufgrund des Verdachtes, Schlaganfälle zu verursachen, im Jahr 2000 die freiwillige Rücknahme der Zulassung. Die FDA hatte nach Publikation von Berichten hämorrhagischer Schlaganfälle in Zusammenhang mit der Anwendung von PPA-haltigen Arzneimitteln die Durchführung einer Studie zur Evaluierung des Zusammenhangs angeregt. Diese HSP (Hemorrhagic Stroke Project) genannte Fall-Kontroll-Studie der Yale-Universität fand, dass die Einnahme PPA-haltiger Appetitzügler mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert ist. Allerdings wurde in Kommentaren zur Studie bemängelt, dass die Fallzahlen zu klein und Störfaktoren nicht hinreichend beachtet worden seien.

Zu dem 1999 zugelassenen Wirkstoff Sibutramin gab es 2002 ein europäisches Risikobewertungsverfahren, das mit der Auflage endete, eine Langzeitstudie zu den kardiovaskulären Effekten von Sibutramin durchzuführen. Die ersten vorläufigen Ergebnisse dieser SCOUT (Sibutramin Cardiovascular

Outcomes Study) genannten Studie führten 2009 zu einem weiteren Risikobewertungsverfahren und letztlich zu einem Ruhen der Zulassungen sibutraminhaltiger Arzneimittel aufgrund eines erhöhten Risikos für schwere kardiovaskuläre Ereignisse.

Im Jahr 2009 leitete Frankreich zu dem Wirkstoff Benfluorex ein europäisches Risikobewertungsverfahren ein. Zu diesem Zeitpunkt war Benfluorex nur (noch) in Frankreich und Portugal zur Behandlung übergewichtiger Diabetiker zugelassen. Die Abgabe wurde wegen der Gefahr des Missbrauchs als Anorektikum bereits 1995 eingeschränkt. Ein Signal zu Herzklappenschäden war der Anlass zur Auslösung des Verfahrens. Bewertet wurden außerdem das Risiko für ZNS-Schäden und pulmonale Hypertonie. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis wurde als negativ eingestuft und die Zulassung zurückgenommen.

Durch die Sicherheitsbedenken und die gehäuften Risikobewertungsverfahren, die zur Marktrücknahme einiger Arzneimittel geführt haben, gab es für fast eine Dekade keine neuen Anorektikazulassungen. Außerdem stagnieren die Expositionszahlen der verbliebenen zentralen Anorektika seit Jahren auf niedrigem Niveau, wodurch die Anzahl der Meldungen von Nebenwirkungen ebenfalls gering ist. Neue Erkenntnisse zu den bereits diskutierten Risiken liegen daher nicht vor.

### NEUE ENTWICKLUNGEN

In den letzten zwei Jahren hat es allerdings wieder Zulassungsanträge für zentral wirksame Anorektika gegeben.

Lorcaserin, ein Serotoninagonist, wurde als Appetitzügler 2012 in den USA zugelassen. Auch hier ist die Gewichtsabnahme mit durchschnittlich drei bis 3,7 Prozent mäßig. Obwohl eine groß angelegte Studie keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich Herzklappenveränderungen bei mit Lorcaserin behandelten Patienten gegenüber mit Placebo behandelten zeigte, empfiehlt die FDA, vorsichtig bei der Behandlung von Patienten mit vorgeschädigten Herzklappen zu sein. Eine große kardiovaskuläre Langzeitstudie nach Zulassung wurde gefordert. In Europa wurde der Zulassungsantrag für Lorcaserin vom pharmazeutischen Unternehmer 2013 zurückgezogen.

Ebenfalls 2012 wurde die Kombination von Phentermin und Topiramate in den USA als Anorektikum zugelassen. Der Gewichtsverlust ist mit 6,7 bis 8,9 Prozent höher als bei Lorcaserin. Auch hier wurde eine kardiovaskuläre Langzeitstudie nach Zulassung gefordert. In Europa wurde die Zulassung 2013 versagt. Begründet wurde diese Entscheidung mit der mangelnden oder unzureichend geprüften Sicherheit des Präparates. Unter anderem ging es dabei um die sympathomimetischen Eigenschaften des Phentermins und das Fehlen von Daten zur langfristigen Kardiotoxizität sowie um das Missbrauchspotenzial durch Personen mit Essstörungen.

Dieses Jahr wurde ein weiteres Kombinationspräparat als Anorektikum in den USA zugelassen. Es enthält mit Bupropion einen Wiederaufnahmehemmer von Noradrenalin und Dopamin und mit Naltrexon einen Opioidrezeptorantagonisten. Dieses Präparat erhöht ebenfalls den Blutdruck und beschleunigt den Puls. Auch bei diesem Präparat beauftragte die FDA eine kardiovaskuläre Langzeitstudie. In Europa befindet es sich derzeit im Zulassungsverfahren.

### FAZIT

Amphetaminhaltige Anorektika werden seit fast 100 Jahren als Arzneimittel bei übergewichtigen und adipösen Personen zur Gewichtsreduktion eingesetzt. Insgesamt ist die Gewichtsabnahme mit fünf bis zehn Prozent des Anfangsgewichtes moderat und obwohl diese Arzneimittel durch Beleg dieses Effektes richtlinienkonform zugelassen wurden und manche Arzneimittel zusätzlich positive Effekte auf Glukose- und Lipidwerte zeigen konnten, sind positive Langzeiteffekte auf das kardiovaskuläre System noch nicht in randomisierten, klinischen Studien nachgewiesen worden. Durch die sympathomimetische Wirkung dieser Arzneimittel bestand immer das potenzielle Risiko sowohl für kardiovaskuläre als auch für zentralnervöse Effekte. Einige Arzneimittel dieser Gruppe wurden aufgrund des Risikos, pulmonalen Hochdruck und Herzklappenschäden zu bewirken sowie zu Missbrauch und Abhängigkeit zu führen, andere wegen eines erhöhten Risikos für Herzinfarkte und Schlaganfälle wieder vom Markt genommen oder gar nicht erst zugelassen.

Vermeehrt setzt sich die Erkenntnis durch, dass Arzneimittel zur medikamentösen Therapie des Übergewichts bzw. der Adipositas kontinuierlich eingesetzt werden müssen, um Gewicht zu reduzieren und ein niedrigeres Gewicht dauerhaft zu halten. Entsprechend werden verstärkt Langzeitstudien zum Beleg der Sicherheit der Arzneimittel gefordert. Neben den Studien sind aber auch die Meldungen von Nebenwirkungsfällen relevant, da sie, insbesondere, wenn sie gut dokumentiert sind, den Ausgangspunkt für eine behördliche Überprüfung darstellen können. Daher sollen Nebenwirkungen, bei denen ein Zusammenhang mit der Einnahme von Anorektika vermutet wird, an das BfArM gemeldet werden.

### REFERENZEN

1. SPC Acomplia (Stand Juli 2008)
2. Frey H et al. (Herausgeber): Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin. S. 68 ff. Enke Verlag, Stuttgart 2002
3. Cheung BM: Drug treatment for obesity in the post-Sibutramine era. *Drug Saf.* 2011;34(8):641-650
4. Cunningham JW et al.: Modern obesity pharmacotherapy: Weighing cardiovascular risk and benefit. *Clin Cardiol.* 2014;37(11):693-699
5. Broadley KJ: The vascular effects of trace amines and amphetamines. *Pharmacol Ther.* 2010;125(3):363-375
6. Lake CR et al.: Transient hypertension after two phenylpropanolamine diet aids and the effects of caffeine: a placebo-controlled follow-up study. *Am J Med.* 1989;86(4):427-432
7. Atkinson RL: Use of drugs in the treatment of obesity. *Annu Rev Nutr.* 1997;17:383-403
8. Hiatt WR et al.: Cardiovascular risk assessment in the development of new drugs for obesity. *JAMA.* 2012; 308 (11):1099-1100
9. Colman E: Food and Drug Administration's Obesity Drug Guidance Document: A Short History. *Circulation.* 2012; 125(17): 2156-2164
10. Kay JM et al.: Aminorex and the pulmonary circulation. *Thorax.* 1971;26(3):262-270
11. Abenhaim L et al.: Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1996; 335 (9):609-616

## // Lithium und Folgen der Langzeittherapie //

A. HINZE  
(BfArM)

Seit mehr als 60 Jahren findet Lithium erfolgreich Anwendung in der Arzneimitteltherapie. Trotz dieser langjährigen Erfahrung ergeben sich bis heute immer wieder neue Informationen zu Risiken der Arzneimitteltherapie mit Lithium. Das Nebenwirkungsprofil bei Langzeitanwendung von Lithium wird, wie bei allen anderen Arzneimitteln auch, kontinuierlich untersucht. Hierbei haben sich Hinweise auf das Risiko der Bildung von Nierentumoren ergeben. Neuere Ergebnisse führten dazu, dass derzeit im europäischen Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) mögliche Langzeitnebenwirkungen im Bereich der Nierenschädigung unter Lithiumtherapie diskutiert werden.

### MEDIZINISCHE VERWENDUNG

1817 wurde Lithium von Johann August Arfvedson in Schweden entdeckt.<sup>1</sup> Erst Ende der 1940er Jahre wurde die Verwendung von Lithium sowohl in der Industrie und der Medizin als auch für die Wissenschaft bedeutsamer. Der australische Psychiater John Cade entdeckte 1949 die Verwendbarkeit von Lithiumsalzen in der Medizin. Er untersuchte die Effekte von Lithiuminjektionen an Meerschweinchen und beschrieb, dass nach den Injektionen die Tiere weniger reizbar waren, sich ruhiger verhielten und dennoch nicht schläfrig waren.<sup>2</sup> Nach einem Selbstversuch von Cade wurde zwischen 1952 und 1954 die Verwendung von Lithiumcarbonat als Arzneimittel zur Behandlung depressiver, schizophrener und manischer Patienten in einer Doppelblindstudie untersucht und die zuvor beim Meerschweinchen aufgestellte Hypothese beim Menschen bestätigt. Damit wurde der Grundstein für die medizinische Lithiumtherapie gelegt.<sup>3</sup>

Die Einführung von Lithium als Prophylaktikum bedeutete damals einen fundamentalen Fortschritt in der Psychopharmakotherapie, da bis zu diesem Zeitpunkt eine effektive Arzneimittelbehandlung dieser Erkrankungen nicht zur Verfügung stand.<sup>4</sup>

Heutzutage werden Lithiumsalze (als Carbonat, Sulfat, Aspartat, Citrat und Acetat) sowohl zur Prophylaxe und Therapie affektiver Störungen eingesetzt als auch zur Therapie manischer Phasen und bipolarer Depression. Teilweise tritt erst nach Monaten der volle Therapieeffekt ein. Da diese Erkrankungen meist einer lebenslangen Therapie bedürfen, ist eine jahrelange, ununterbrochene Lithiumbehandlung die Regel. Auf Grund der geringen therapeutischen Breite sind dabei individuelle Dosierungen und Kontrollen des Lithium-Serum-Spiegels notwendig.<sup>5</sup>

Allein im deutschsprachigen Raum gibt es rund ein Dutzend verschreibungspflichtige Handelspräparate, die auf verschiedenen Lithiumsalzen basieren. Da die verschiedenen Handelspräparate sehr unterschiedliche Lithiummengen enthalten, ist eine Präparateumstellung genauestens zu kontrollieren.

Die Lithiumverordnungen in Deutschland sind in den vergangenen Jahren weitgehend konstant geblieben und entsprechen den aktuellen Leitlinienempfehlungen. So wurden 2013 16,1 Millionen definierte Tagesdosen (DDD) für Quilonum® (Lithium), 4,3 Millionen DDD für Hypnorex® (Lithium) und 0,8 Millionen DDD für Lithium Apogepha® (Lithium) verordnet.<sup>6</sup>

### WIRKMECHANISMUS UND PHARMAKOLOGISCHE DATEN

Viele biochemische und neurobiologische Effekte von Lithium sind heutzutage bekannt und man weiß, dass das Alkalimetall mehrere neurochemische Systeme modulieren kann. Dennoch ist der Wirkmechanismus noch nicht vollständig geklärt. Gesichert ist, dass Ionenkanäle, Neurotransmitter (Serotonin,

Dopamin und Norepinephrin) und sekundäre Botenstoffe wie Phosphoinositide und zyklisches AMP moduliert werden. Zudem ist Lithium auf der Ebene der Genexpression wirksam.<sup>1</sup>

Das Lithiumsalz wird gastrointestinal fast vollständig vom Körper absorbiert. Für die optimale Arzneimitteltherapie beträgt die Ziel-Wirkstoffkonzentration im Serum 0,6–1,0 mmol / l. Maximale Serumkonzentrationen sind patientenindividuell und werden nach 0,5 bis drei Stunden (Acetat) beziehungsweise vier bis 4,5 Stunden (Carbonat) erreicht, wobei in Knochen, Schilddrüse und Gehirn die Konzentrationen höher als im Serum sind. Die Verteilung des Lithiums im ganzen Körper ist nach sechs bis zehn Stunden abgeschlossen.<sup>7</sup>

Die Ausscheidung von Lithium erfolgt nahezu ausschließlich (90 bis 98 Prozent) über die Niere.<sup>8</sup> Lithium wird im Körper über dieselben Kanäle und Mechanismen transportiert und ausgeschieden wie Natrium. Ebenso wird Lithium wie Natrium in den Glomeruli frei filtriert. Nach der glomerulären Filtration des Lithiumions erfolgt im proximalen Tubulus eine Reabsorption zu etwa 70 bis 80 Prozent, und zwar proportional zur Reabsorption von Natrium und Wasser. Ein geringer Anteil wird in der Henle-Schleife oder, vor allem bei gleichzeitiger Gabe nicht steroidaler Antiphlogistika, im distalen Tubulus reabsorbiert. Die tubuläre Reabsorption kann durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst werden, welche wiederum entscheidende Auswirkung auf den Lithium-Serum-Spiegel hat. Lithium benutzt den epithelialen Natriumkanal, welcher in der apikalen Membran lokalisiert ist. Die Durchlässigkeit dieses Kanals ist für

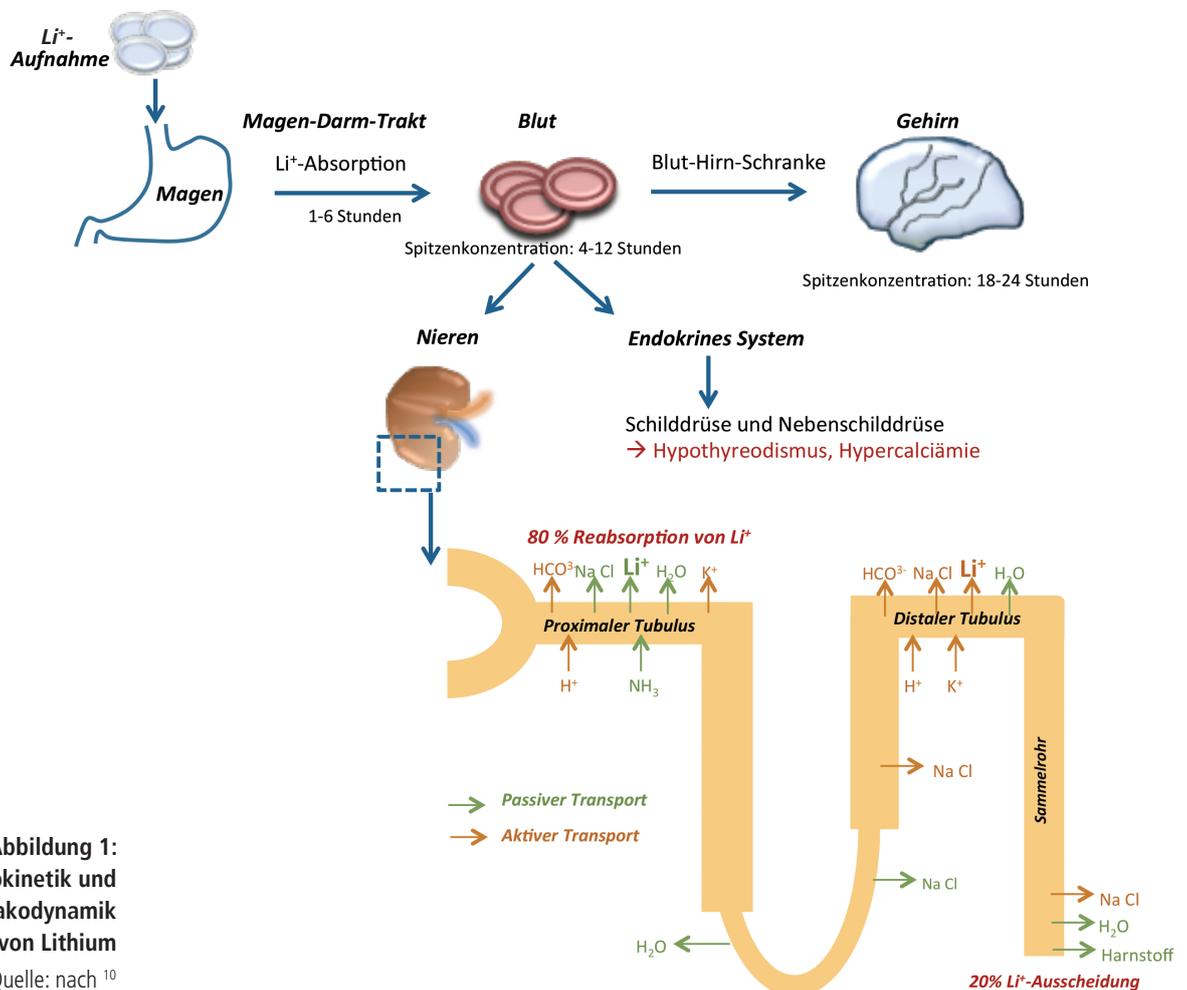


Abbildung 1:  
Pharmakokinetik und  
Pharmakodynamik  
von Lithium  
Quelle: nach <sup>10</sup>

Lithiumionen 1,5- bis zweimal größer als für Natriumionen. Für Natriumionen geht der Transportweg weiter über die Natrium/Kalium-ATPase wieder aus der Zelle heraus, wohingegen Lithium kein Substrat für das Transmembranprotein ist und so in den Zellen des Sammelrohrs verbleibt.<sup>9</sup> Jegliche Situationen, die physiologisch oder pathologisch zu einer verstärkten Rückresorption von Natrium führen, erzeugen konsekutiv auch eine verstärkte Lithiumrückresorption, somit eine geringere Lithiumausscheidung und folglich eine Erhöhung des Lithiumspiegels im Körper. Wegen des fehlenden Lithiumtransportes in Richtung Lumen wird Lithium im Blut und in den Zellen des Sammelrohrs angereichert. Die Kinetik wird ausschließlich vom Lithiumion bestimmt. Das Anion in der Salzverbindung ist hierfür nicht relevant.

### BEKANNTES NEBENWIRKUNGSPROFIL

Die Lithiumbehandlung kann bei Einhaltung der Vorsichtsmaßnahmen und unter Beachtung der möglichen Nebenwirkungen als eine sichere Therapie angesehen werden. Dennoch muss bei einer Minderheit der Patienten die Behandlung wegen störender Nebenwirkungen abgesetzt werden. Schon eine geringe Abweichung vom optimalen Serumspiegel kann mit einem gehäuften Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen einhergehen (Tabelle 1).

Leicht toxische Lithium-Serum-Konzentrationen (1,5–2,0 mmol/l)
Lethargie
Schläfrigkeit
grob-schlägiger Tremor
Muskelschwäche
Übelkeit/Erbrechen
Diarrhö
Toxische Lithium-Serum-Konzentrationen (2,0–2,5 mmol/l):
Verwirrtheit
Dysarthrie
Nystagmus
Ataxie
Myoklonien
EKG-Veränderungen (abgeflachte oder negative T-Wellen)
Hochtoxische Lithium-Serum-Konzentrationen (ab 2,5 mmol/l)
Bewusstseinsstörung
gesteigerte Sehnenreflexe
Krampfanfälle
Synkopen
Niereninsuffizienz
Koma
Tod

Tabelle 1: Klinische Manifestationen toxisch erhöhter Lithium-Serum-Spiegel<sup>9</sup>

**REFERENZEN**

1. Deberitz J et al.: Lithium und seine Verbindungen – Industrielle, medizinische und wissenschaftliche Bedeutung. Chem. unserer Zeit. 2003;37:258-266
2. Cade JF: Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Med J Aust. 1949;2:349-352
3. Schou M: Lithiumbehandlung der manisch-depressiven Krankheit. 4. überarbeitete Aufl., S. 9. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart 2005
4. Mitchell P et al.: Lithium treatment for bipolar disorder. Bull World Health Organ. 2000;78(4):515-517
5. Beubler E: Kompendium der Pharmakologie, Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis. 3. Aufl., S. 119-134. Springer-Verlag GmbH, Berlin/Heidelberg 2011
6. Schwabe U et al.: Arzneiverordnungs-Report 2013, Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. S. 838. Springer-Verlag GmbH, Berlin/Heidelberg 2013
7. Berlit P et al.: Therapielexikon Neurologie. S. 710-713. Springer-Verlag GmbH, Berlin/Heidelberg 2005
8. Hippikus B: Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 8. Aufl., S. 169-176. Springer-Verlag GmbH, Berlin/Heidelberg 2011
9. Ibbeken C et al.: Nephrologische Nebenwirkungen einer Langzeittherapie mit Lithium. Dtsch Med Wochenschr. 2012;137(4):143-148
10. Malhi GS: The science and practice of lithium therapy. Aust N Z J Psychiatry. 2012;46(3):192-211
11. Schöpf J et al.: Standardpräparate der Psychopharmakotherapie. Lithium. S. 41. Steinkopff-Verlag, Dresden 2005
12. Hestbech J et al.: Chronic renal lesions following long-term treatment with lithium. Kidney Int. 1977;12(3):205-213
13. Bendz H et al.: Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon. Kidney Int. 2010;77(3):219-224
14. Botton R et al.: Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. Am J Kidney Dis. 1987;10(5):329-345

Häufige Nebenwirkungen einer Lithiumtherapie sind in Tabelle 2 aufgeführt:

<b>Vorwiegend zu Behandlungsbeginn</b>
subjektive Muskelschwäche (10 %)
leichte Übelkeit oder abdominale Beschwerden (10 %)
<b>Im Laufe der Behandlung</b>
Gewichtszunahme (30 %)
Polyurie/Polydipsie (30 %)
verminderte Konzentrationsleistung der Niere (> 50 %)
Tremor (20 %)
Diarrhö (10 %)
Euthyreote Struma (5 %)
Hypothyreose (4 %)

**Tabelle 2: Häufige Lithiumnebenwirkungen (ungefähre Häufigkeiten in Klammern)<sup>11</sup>**

Das nephrotoxische Potenzial mit entsprechenden histologischen Veränderungen wurde erstmals 1977 beschrieben.<sup>12</sup> Trotzdem wurde die Möglichkeit einer langfristigen Nierenschädigung durch eine Lithiumtherapie auch danach noch lange unterschätzt. Heute gilt das erhöhte Risiko für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz bei Langzeitpatienten als gesichert, wird jedoch bei differenzialdiagnostischen Überlegungen oft nur unzureichend berücksichtigt.<sup>13–15</sup> In den Fachinformationen sind im Abschnitt der Erkrankungen der Nieren und Harnwege, neben dem nephrotischen Syndrom und dem nephrogenen Diabetes insipidus (wie z. B. Polyurie, Polydipsie sowie Harninkontinenz), auch morphologische Nierenveränderungen (z. B. interstitielle Fibrosen) nach langjähriger Lithiumbehandlung aufgeführt. Diese gehen in der Regel mit unspezifischen Symptomen einher. Auch kann eine Langzeitbehandlung zur Bildung von renalen Mikrozysten und zu einer Einschränkung der Nierenfunktion führen.<sup>16</sup>

Die Langzeitanwendung der Lithiumpräparate bringt die Möglichkeit der Intoxikationsgefahr durch Elektrolytverschiebungen und Dehydratationen mit. So verändern einige Arzneimittel den Lithiumspiegel dauerhaft, wie z. B. ACE-Hemmer, nicht steroidale Antiphlogistika und Diuretika. Daraus können Nebenwirkungen aufgrund eines zu hohen Lithium-Serum-Spiegels resultieren, wie z. B. nephrogener Diabetes insipidus, chronisch interstitielle Nephritis mit Mikrozysten, Hyperparathyreoidismus und Hyperthyreose.<sup>9</sup>

Auch die Mikrozystenbildung ist in den Fachinformationen bereits als Nebenwirkung aufgeführt. Sie steht im Zusammenhang mit der lithiuminduzierten Nephropathie. Histologisch ist sie durch tubuläre Atrophie, interstitielle Fibrose mit Dilatation und Mikrozystenbildung kortikaler und medullärer Tubuli gekennzeichnet.<sup>17</sup> Bei 62 Prozent der Patienten, die eine Langzeitlithiumtherapie erhalten, werden mikrozystische Veränderungen festgestellt. Bei diesen Patienten finden sich oft mehr als 60 Zysten, meist bilateral und insbesondere in den Regionen mit den stärksten fibrotischen und atrophischen Veränderungen.<sup>18</sup>

**FRAGLICHES RISIKO FÜR DIE ENTWICKLUNG VON NIERENTUMOREN**

Darüber hinaus gibt es Hinweise, wonach Lithium in der Langzeitanwendung (> 20 Jahre) das Risiko für die Entwicklung von Nierentumoren erhöht. Ein pharmazeutischer Unternehmer informierte das BfArM über Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen unter Lithiumtherapie: Nierenzellkarzinome (vier

15. Presne C et al.: Lithium-induced nephropathy: Rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int.* 2003;64(2):585-592

16. Fachinformation: Hypnorex retard SANOFI; Stand Juni 2014

17. Markowitz GS et al.: Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(8):1439-1448

18. Tuazon J et al.: Lithium-associated kidney microcysts. *ScientificWorldJournal.* 2008;8:828-829

19. Lipworth L et al.: The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2006;176(6 Pt1):2353-2358

20. Zaidan M et al.: Increased risk of solid renal tumors in lithium-treated patients. *Kidney Int.* 2014;86(1):184-190

21. Nielsen J et al.: Proteomic analysis of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: mechanisms for aquaporin 2 down-regulation and cellular proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(9):3634-3639

22. Kjaersgaard G et al.: Tissue injury after lithium treatment in human and rat postnatal kidney involves glycogen synthase kinase-3 $\beta$ -positive epithelium. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012;302(4):F455-465

23. Kuroda N et al.: Review of renal oncocytoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol.* 2003;18(3):935-942

24. Chow WH et al.: Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol.* 2010;7(5):245-257

Fälle), Onkozytome der Niere (ein Fall) und Nierenzysten (elf Fälle). In der Literatur finden sich ebenfalls Untersuchungen über den möglichen Zusammenhang einer Langzeittherapie mit Lithium und dem vermehrten Auftreten von Nierentumoren. Lipworth et al. stellten fest, dass die Langzeittherapie mit Lithium mit einem Risiko für Nierenzellkarzinome einhergeht. Als weitere Risikofaktoren identifizierten sie Zigarettenkonsum und Übergewicht.<sup>19</sup> Auch in einer Biopsie-Untersuchungsreihe zeigten Markowitz und Kollegen einen Zusammenhang zwischen der Lithiumtherapie und den Nierenschädigungen. Dabei betrug die Therapiedauer mit Lithium im Durchschnitt 13,6 Jahre.<sup>17</sup> Zaidan und Kollegen zeigten in einer Studie, dass 14 von 170 Patienten, die über einen Zeitraum von 16 Jahren mit Lithium behandelt worden waren, Nierentumore entwickelten.<sup>20</sup>

Der molekulare Mechanismus der durch eine Lithiumtherapie verursachten Nierenschädigung ist noch nicht vollständig geklärt. Bekannt ist bisher, dass die Zellveränderungen durch eine Vielzahl von Proteinen bewirkt werden, die am Zelltod, an Apoptose, Zellproliferation und Morphologie beteiligt sind und in der Niere lithiumbehandelter Patienten in deutlich höheren Konzentrationen vorkommen.<sup>21, 22</sup> Das zystisch epitheliale Zellwachstum kann als Substrat für das maligne Zellwachstum angesehen werden. Dennoch ist der Mechanismus, der zur Umwandlung der gesunden Zellen zu Zellen mit vermehrtem Wachstum führt, noch weit entfernt von der vollständigen Aufklärung.<sup>20</sup> Publikationen weisen darauf hin, dass ein Kausalzusammenhang zwischen der Lithiumanwendung und den renalen Tumoren nicht ausgeschlossen werden kann.<sup>20, 23</sup>

Die früher fehlende Beobachtungszeit unter einer Langzeittherapie mit Lithium ist wahrscheinlich auf die hierfür notwendige relativ lange Behandlungszeit zurückzuführen. Zulassungsstudien und kurze Sicherheitsstudien können dieses Risiko nicht erfassen.<sup>24</sup>

Aufgrund unter anderem dieser neuen Hinweise hat der europäische Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) im September 2014 pharmazeutische Unternehmen, die Lithiumpräparate vermarkten, mit einer Recherche beauftragt. Diese Untersuchung soll den aktuellen Kenntnisstand hinsichtlich des Einflusses einer Lithiumlangzeittherapie auf die Entstehung von Onkozytomen und Nierentumoren aufzeigen. In diese Recherche sollen präklinische Daten, Einzelfallberichte und Literaturberichte einbezogen werden. Auf dieser Grundlage sollen voraussichtlich die Fach- und Gebrauchsinformationen überarbeitet werden.

## FAZIT

Lithiumsalze werden sowohl zur Prophylaxe und Therapie affektiver Störungen als auch zur Therapie manischer Phasen und bipolarer Depressionen eingesetzt. Dabei bedingen eine hohe Prävalenz dieser Erkrankungen und eine häufige Langzeittherapie hohe Verordnungszahlen lithiumhaltiger Arzneimittel in Deutschland. Die Therapie kann bei Einhaltung der Vorsichtsmaßnahmen und unter Beachtung der möglichen Nebenwirkungen als sicher angesehen werden. Die Nebenwirkungen sind meist nicht gefährlich und subjektiv wenig beeinträchtigend. Hinweise für die Gefahr des vermehrten Auftretens von Nierentumoren als Spätkomplikation einer Langzeittherapie mit Lithiumpräparaten haben dazu geführt, dass der PRAC pharmazeutische Unternehmer aufgefordert hat, nach weiteren Hinweisen für dieses Risiko zu recherchieren. Der PRAC wird auf Basis der ermittelten Daten voraussichtlich eine Empfehlung zur Anpassung der Fach- und Gebrauchsinformationen aussprechen.

## // Verdacht auf Übertragung von Q-Fieber durch Frischzellentherapie //

K. CUBLER  
M.B. FUNK  
D. SCHILLING-LEIB  
(PEI)

In Deutschland werden seit 1931 Frischzellenzubereitungen nach Paul Niehans als Arzneimittel zur Behandlung von Alters- und Verschleißerkrankungen („Anti-Aging“) sowie Gesundheitsstörungen unterschiedlicher Art eingesetzt.<sup>1</sup> Die Frischzellen werden aus homogenisierten Organen und Geweben von Schafs feten und Schafen gewonnen und als Zellsuspensionen aufbereitet. Innerhalb von zwei Stunden nach der Gewinnung und Herstellung werden die gepufferten Zellsuspensionen intragluteal injiziert.

### MELDUNGEN VON UNERWÜNSCHTEN ARZNEIMITTELREAKTIONEN NACH DER ANWENDUNG VON FRISCHZELLEN

Bis zum Frühjahr 2014 wurden dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) weder unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Frischzellen gemeldet, noch wurden Berichte über mögliche Nebenwirkungen veröffentlicht.

Im September und Oktober 2014 informierten die betroffenen Landesbehörden und das Robert Koch-Institut (RKI) über zwei Fälle von Q-Fiebererkrankungen bei Patientinnen, die beide zuvor eine Frischzellentherapie in der gleichen Einrichtung erhalten hatten. Beide Fallberichte sind in den Kästen 1 und 2 dargestellt. Der erste Fall wurde inzwischen veröffentlicht.<sup>2</sup> Bei Recherchen zu den beiden Berichten fand sich ein weiterer Fall einer deutschen Patientin, über den ProMed-mail schon im Jahr 2007 berichtet hatte<sup>3</sup> (siehe Kasten 3).

In der Umgebung von Schafhaltungen traten im Sommer 2014 gehäuft respiratorische Erkrankungen bei Anwohnern auf. Bei mehreren der betroffenen Personen konnte mittels serologischer Untersuchung auf *Coxiella burnetii* eine Q-Fieberinfektion bestätigt werden. Im gleichen Zeitraum wurde Q-Fieber in diesen Betrieben nachgewiesen. Unter anderem war auch eine Spendertierherde betroffen, die zur Herstellung von Frischzellenzubereitungen gehalten wurden. Bei der befallenen Spendertierherde muss somit von einem erhöhten Risiko für die Übertragung von *Coxiella burnetii* ausgegangen werden.

#### Kasten 1

##### Q-Fieber nach Frischzellentherapie: Fallbericht 1

- Anfang September 2014 wurde das PEI vom RKI über eine Nebenwirkungsmeldung der kanadischen Gesundheitsbehörde informiert.
  - Es wird von einer kanadischen Patientin berichtet, die Ende Mai 2014 in Rheinland-Pfalz eine Frischzellentherapie erhielt.
  - Wenige Tage nach der Rückkehr in ihre Heimat entwickelte die Patientin ein neun Tage anhaltendes Fieber und einen Pleuraerguss.
  - Am 30.06.2014 wurde die Diagnose Q-Fieber durch den serologischen Nachweis bestätigt.
  - Die Patientin wurde mit Doxycyclin behandelt und ist mittlerweile symptomfrei.
- Aufgrund der Datenlage sieht das PEI einen kausalen Zusammenhang und stuft die Übertragung als „wahrscheinlich“ ein.

**Kasten 2****Q-Fieber nach Frischzellentherapie: Fallbericht 2**

- Am 22.10.2014 wurde das PEI vom RKI über einen weiteren Q-Fieberfall nach der Injektion von Frischzellen unterrichtet.
  - Eine 79-jährige Patientin aus München erhielt fetale Zellen und Plazentazellen des Schafes zur Behandlung degenerativer Veränderung der Halswirbelsäule (Frischzellenzentrum in Rheinland-Pfalz).
  - Drei Tage nach der Behandlung entwickelte die Patientin Fieber, Durchfall und Erschöpfung.
  - Die initiale symptomatische Behandlung führte zu keiner Besserung der Symptomatik. Aufgrund von Fieber, Gewichtsverlust, Durchfall und Wortfindungsstörungen erfolgte eine stationäre Aufnahme über zwölf Tage.
  - Die Patientin wurde ohne Kenntnis des Erregers antibiotisch behandelt und erholte sich unter der Therapie.
  - Nach der Entlassung der Patientin und im Rahmen der Medienberichterstattung über die Q-Fieberinfektionen in deutschen Schafherden erfolgte eine serologische Diagnostik durch den Hausarzt.
  - Die Untersuchung bestätigte eine Q-Fieberinfektion.
- Aufgrund der Datenlage sieht das PEI einen kausalen Zusammenhang und stuft die Übertragung als „wahrscheinlich“ ein.

**Kasten 3****Q-Fieber nach Frischzellentherapie: Fallbericht 3**

- Eine ältere deutsche Patientin erhielt im Jahr 1997 zur Behandlung ihrer Arthritis Frischzellen in einer deutschen Einrichtung (keine näheren Angaben).
  - Bei einem nachfolgenden Besuch bei Angehörigen in Kanada entwickelte sie Fieber, Dyspnoe und einen Pleuraerguss.
  - Wegen Weiterbestehens der Symptomatik trotz einer gängigen Antibiotikatherapie wurde ein Mikrobiologe zurate gezogen, der aufgrund der Anamnese die Verdachtsdiagnose einer Q-Fieberinfektion stellte.
  - Durch den Nachweis von Antikörpern gegen *Coxiella burnetii* bestätigte sich der Verdacht. Nach der Gabe von Doxycyclin kam es zu einem schnellen Abklingen der Symptomatik.
- Trotz der unvollständigen Daten ist der kausale Zusammenhang zwischen der Frischzellenbehandlung und der Q-Fieberinfektion nicht auszuschließen. Das PEI stuft die Übertragung als „möglich“ ein.

## Q-FIEBER

Q-Fieber ist eine hochansteckende, durch das intrazelluläre Bakterium *Coxiella burnetii* ausgelöste Erkrankung mit potenziell schwerwiegendem Verlauf (atypische Pneumonie, granulomatöse Hepatitis, Aborte). Chronisch persistierende Infektionen können bei Personen mit Herzerkrankungen auch nach Jahren zu Endokarditiden führen.<sup>4</sup> Die fieberhafte Erkrankung gehört zu den Zoonosen und wird vor allem von infizierten Paarhufern (Rinder, Schafe, Ziegen) auf den Menschen übertragen. Dabei steht die aerogene Übertragung durch erregerehaltigen Staub von infizierten Tierherden, zum Beispiel Schafbeständen, im Vordergrund. Personen mit Vorerkrankungen oder Immunsuppression sind besonders gefährdet. Bei Schwangeren und Patienten mit einem Herzklappenfehler beziehungsweise einer Herzklappenprothese sollte eine prophylaktische Behandlung erwogen werden. In allen Fällen ist die Gabe des Antibiotikums Doxycyclin über einen Zeitraum von zwei bis drei Wochen Mittel der Wahl.<sup>5</sup> Der Nachweis von *Coxiella burnetii* ist sowohl bei Tieren als auch bei Menschen meldepflichtig.

## FAZIT

In einem Gutachten des Bundesgesundheitsamtes aus dem Jahre 1994<sup>6</sup> zur Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Frischzellentherapeutika wurde bereits ausdrücklich auf die Gesundheitsrisiken durch die mögliche Übertragung von Zoonosen hingewiesen.

Die drei beschriebenen Q-Fieberfälle stehen in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit der intramuskulären Applikation fetaler Frischzellen. Eine Übertragung von *Coxiella burnetii* muss daher als eine unerwünschte Arzneimittelreaktion angesehen und als identifiziertes Risiko der Frischzellentherapie bewertet werden.

## REFERENZEN

1. Niehans P: Die Zellulärtherapie. Urban & Schwarzenberg, München/Berlin 1954
2. Kommunikation der International Society for Infectious Diseases (ProMED-mail): Q fever - Canada (O2): ex Germany (Rhineland-Palatinate) sheep cell therapy. Published Date: 2014-10-14. Archive Number: 20141014.2863025
3. Kommunikation der International Society for Infectious Diseases (ProMED-mail): Q fever, suspected – Canada ex Germany: Request for info. Date: 1997-12-10. Archive Number: 19971210.2462
4. Buchholz U: Rickettsiose – Q-Fieber: Wie man Risikopersonen vor Sekundärfolgen schützt. Dtsch Ärztebl. 2003;100(36):A-1990
5. Website RKI: Q-Fieber, RKI-Ratgeber für Ärzte: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Q-Fieber.html](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Q-Fieber.html)
6. BGA: Gutachten zur therapeutischen Anwendung injizierbarer Frischzellpräparationen beim Menschen. (1994) Zusammenfassung in: Bundesrat Drucksache 38\_97 Frischzellenverordnung 15\_01\_1997

## // Sicherheit von Impfungen während der Schwangerschaft //

C. VOLZ-ZANG

(PEI)

Einzelne Infektionskrankheiten sind für eine signifikante Morbidität und Mortalität von Schwangeren, Neugeborenen und Säuglingen verantwortlich. Impfungen können Schwangere sowie den Fetus vor schweren Komplikationen impfpräventabler Erkrankungen schützen. Über spezifische Antikörper, die während der Schwangerschaft von der Mutter an das Ungeborene diaplazentar übertragen, kann eine maternale Impfung auch den jungen Säugling schützen. Auch wenn wissenschaftliche Daten in zunehmendem Maße dafür sprechen, dass bestimmte Impfstoffe auch von Schwangeren und dem ungeborenen Kind komplikationslos übertragen werden, gibt es nach wie vor weit verbreitete Vorbehalte gegenüber der Impfung von schwangeren Frauen. In einer im Oktober 2014 in *Vaccine* publizierten Übersichtsarbeit haben internationale Experten der WHO Literaturdaten sowie Daten aus laufenden Surveillanceprogrammen zur Wirksamkeit und Sicherheit ausgewählter Impfungen bei Schwangeren analysiert.<sup>1</sup> Im Folgenden wird eine Zusammenfassung der Auswertung vorgestellt.

**METHODIK**

Keller-Stanislawski et al. wählten in ihrer Übersicht Impfungen aus, die

1. gegen Infektionserkrankungen schützen, die zu einer erhöhten Morbidität von Schwangeren, Feten oder jungen Säuglingen führen und/oder
2. weltweit in Massimpfkampagnen eingesetzt wurden bzw. werden.

Daher wurden die wissenschaftlichen Daten zu inaktivierten saisonalen und pandemischen Influenzaimpfstoffen, monovalenten- und kombinierten Meningokokken-Polysaccharid- und -Konjugatimpfstoffen, Tetanustoxoid-Impfstoffen, Kombinationsimpfstoffen mit azellulärer Pertussiskomponente sowie monovalenten oder kombinierten Rötelnimpfstoffen, oralen Poliomyelitis- und Gelbfieberimpfstoffen beurteilt (Tabelle).

Die Autoren führten eine Literaturrecherche bis Mai 2013 durch (Medline/PubMed). Alle Arten von Studien (z. B. randomisierte kontrollierte Studien, epidemiologische Studien), Fallserien und Übersichtsartikel wurden berücksichtigt. Außerdem wurde die britische Zulassungsbehörde kontaktiert, die eine inzwischen publizierte Untersuchung der Sicherheit von Tdap-IPV-Impfungen im letzten Trimenon durchgeführt hat. Insgesamt wurden 112 Artikel analysiert.

**ERGEBNISSE****Influenzaimpfstoffe**

In mehreren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Schwangere und Säuglinge bei einer Influenzainfektion ein erhöhtes Risiko für schwere Krankheitsverläufe haben. Die Effektivität der Influenzaimpfung mit einem saisonalen inaktivierten trivalenten Impfstoff bei schwangeren Frauen, die diaplazentare Übertragung von Antikörpern auf den Fetus und der Schutz des jungen Säuglings wurden in verschiedenen Studien einschließlich einer kontrollierten randomisierten Studie nachgewiesen. Die Sicherheit der Impfstoffe wurde in mehreren nicht kontrollierten und in kontrollierten Studien sowie im Rahmen der Spontanerfassung von Verdachtsfällen von Impfkomplicationen sowohl für Schwangere als

**Tabelle:**  
**Erkrankungen, für die Impfstoffe zur Verfügung stehen, deren Sicherheit beim Einsatz in der Schwangerschaft von WHO-Experten analysiert wurden**

Quelle: modifiziert nach<sup>1</sup>

Impfpräventable Erkrankung	Erkrankung bei schwangeren Frauen	Risiko für das ungeborene Kind	Risiko für den jungen Säugling
Influenza, pandemische A/H1N1-Influenza	schwere Erkrankung (einschließlich erhöhter Hospitalisierungsrate) insbesondere im zweiten und dritten Trimenon	möglicherweise erhöhte Abortrate	erhöhte Hospitalisierungsrate bei Säuglingen im Alter < 6 Monate
Tetanus	hohe Morbidität und Mortalität; nicht durch Schwangerschaft beeinflusst	unbekannt	neonataler Tetanus (Mortalität ca. 60%)
Pertussis	nicht durch Schwangerschaft beeinflusst	abhängig von der Schwere der Erkrankung der Mutter	erhöhtes Risiko schwerer Komplikationen bei jungen Säuglingen ohne Impfschutz
Meningokokken	signifikante Morbidität und Mortalität; nicht durch Schwangerschaft beeinflusst	unbekannt	signifikante Morbidität und Mortalität
Röteln	nicht durch Schwangerschaft beeinflusst	Rötelnembryopathie, erhöhte Abortrate	siehe Risiko für das ungeborene Kind
Masern	möglicherweise schwere Erkrankung	möglicherweise erhöhte Rate von Aborten, Tot- und Frühgeburten	höheres Risiko von SSPE* bei Erkrankung von Kindern < 2 Lebensjahre
Mumps	nicht durch Schwangerschaft beeinflusst	möglicherweise erhöhte Abortrate	sehr seltene Erkrankung
Polio	erhöhtes Risiko paralytischer Erkrankungen	Berichte über Schädigung des Feten	infantile Paralyse
Gelbfieber	hohe Morbidität und Mortalität; nicht durch Schwangerschaft beeinflusst	unbekannt	unbekannt

\*SSPE: Subakute sklerosierende Panenzephalitis

auch für Ungeborene gezeigt. Weder war die Anzahl der Fehlgeburten, der Totgeburten, der Frühgeburten, der Kinder mit geringem Geburtsgewicht (small for gestational age) oder Kaiserschnitte erhöht, noch gab es Unterschiede des Gesundheitszustands der Säuglinge nach der Geburt. Diese Daten bestätigen die Empfehlung der WHO, schwangere Frauen zu impfen, um schwere Komplikationen der Influenza zu verhindern. In Deutschland empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) seit 2010 die saisonale Influenzaimpfung für gesunde, schwangere Frauen ab dem zweiten und für chronisch kranke schwangere Frauen bereits ab dem ersten Trimenon.<sup>2</sup>

Während der A/H1N1-Influenzapandemie in den Jahren 2009/2010 wurden in vielen Ländern schwangere Frauen prioritär geimpft. Neben nicht adjuvantierten monovalenten A/H1N1-Impfstoffen wurden Schwangere insbesondere in der Europäischen Union, in Kanada und Lateinamerika auch mit Squalen-basierten, adjuvantierten A/H1N1-Impfstoffen (AS03-adjuvantierter Impfstoff und MF59-adjuvantierter Impfstoff) vor dem pandemischen Influenzavirus geschützt. Die Ergebnisse von mehreren Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien weisen nicht auf ein Risiko für die Mutter und das ungeborene Kind bei Impfung in der Schwangerschaft mit AS03- und MF59-adjuvantierten A/H1N1-Impfstoffen hin.

### **Meningokokkenimpfstoffe**

Weltweit werden eine Reihe verschiedener Polysaccharid- sowie konjugierter Meningokokkenimpfstoffe eingesetzt, auch bei Frauen im gebärfähigen Alter. Es ist also durchaus möglich, dass Frauen in Unkenntnis der frühen Schwangerschaft versehentlich geimpft werden. Eine im Jahr 2011 durchgeführte systematische Literaturanalyse identifizierte sechs Studien, in denen insgesamt 226 Schwangere mit bivalentem (A,C) und 109 Schwangere mit tetravalentem (A,C,Y,W-135) Meningokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft worden waren. Die derzeit verfügbaren Daten, die für konjugierte Meningokokkenimpfstoffe weitgehend auf Daten der passiven Surveillance und für bi- und tetravalente Meningokokken-Polysaccharidimpfstoffe auf wenigen Studien beruhen, weisen nicht auf ein Risiko der Impfung mit Meningokokkenimpfstoffen in der Schwangerschaft hin. Allerdings ist die derzeitige Evidenz limitiert, da die Studien eine unzureichende statistische Power aufweisen und die Kinder geimpfter Mütter nur über einen kurzen Zeitraum nach der Geburt beobachtet wurden. Weitere Untersuchungen zur Sicherheit von konjugierten und nicht konjugierten Meningokokkenimpfstoffen sind erforderlich.

### **Tetanustoxoid- oder Tetanustoxoid/reduzierte Diphtherietoxoidimpfstoffe**

Tetanustoxoid (TT) oder Tetanustoxoid/reduzierte Diphtherietoxoid (Td)-Impfstoffe werden von der WHO in der Schwangerschaft empfohlen und seit den 1970er Jahren weltweit (insbesondere in Entwicklungsländern) zur Verhinderung des neonatalen Tetanus eingesetzt. Es wird geschätzt, dass allein im Jahr 2011 weltweit mindestens elf Millionen Schwangere mit TT-Impfstoff geimpft worden sind. Die Wirksamkeit der TT-Impfung während der Schwangerschaft zur Verhinderung des neonatalen Tetanus ist gut dokumentiert. Mehrere Studien zur Sicherheit der TT-Impfung in der Schwangerschaft, die seit 1956 publiziert wurden, haben keine Hinweise auf ein erhöhtes Gesundheitsrisiko für Mutter oder Kind ergeben. Ein Vergleich zwischen monovalentem Tetanustoxoid- und dem Kombinationsimpfstoff mit reduziertem Diphtherietoxoid ergab keine Hinweise auf Unterschiede hinsichtlich lokaler oder systemischer Nebenwirkungen. Auch wenn die Qualität der zumeist älteren Sicherheitsstudien limitiert ist, so bestätigt die Tatsache, dass sich in mehr als 40 Jahren der weltweiten TT- bzw. Td-Impfung von Schwangeren kein Hinweis auf ein Sicherheitsrisiko gezeigt hat und gleichzeitig der neonatale Tetanus um 90 Prozent reduziert werden konnte, den hohen Nutzen der TT/Td-Impfung ungeimpfter Schwangerer.

### **Pertussisimpfstoffe**

Sowohl in den USA als auch im Vereinigten Königreich (UK) wird Schwangeren eine Kombinationsimpfung mit azellulärer Pertussiskomponente (Tdap- oder Tdap-IPV) empfohlen, um das Neugeborene durch diaplazentare Passage von mütterlichen Antikörpern ab dem zweiten Trimenon vor lebensbedrohlichen Pertussisinfektionen zu schützen, bis der Säugling einen Schutz durch aktive Immunisierung aufgebaut hat.<sup>3,4</sup> In beiden Ländern wurden in jüngerer Zeit lebensbedrohliche Pertussisinfektionen und Todesfälle bei jungen Säuglingen beobachtet, die zu jung waren, um selbst gemäß des Impfkalenders im Säuglingsalter gegen Pertussis geimpft sein zu können.

Eine Auswertung der Daten der US-amerikanischen VAERS-Nebenwirkungsdatenbank aus den Jahren 2005 bis 2010 ergab keinen Hinweis auf Risiken für Mutter, Ungeborenes oder Neugeborenes nach Impfung in der Schwangerschaft mit einem Tdap-Impfstoff. Weitere Untersuchungen sowie die Ergebnisse der Kohortenstudie aus UK mit ca. 18.000 geimpften Frauen, die inzwischen publiziert wurde (siehe dazu auch Bulletin 3/2014), gaben keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Totgeburt, neonatale Sterblichkeit oder andere Schwangerschaftskomplikationen. Eine kürzlich in der Zeitschrift Lancet veröffentlichte Studie aus UK konnte außerdem zeigen, dass Säuglinge von Müttern, die in der

Schwangerschaft (mindestens eine Woche vor der Entbindung) geimpft worden waren, im Vergleich zu Säuglingen, deren Mütter in der Schwangerschaft nicht geimpft worden waren, ein um 91 Prozent vermindertes Risiko einer Pertussiserkrankung in den ersten Lebenswochen hatten.<sup>5</sup>

In Deutschland empfiehlt die STIKO Frauen mit Kinderwunsch, präkonzeptionell gegen Pertussis zu impfen. Außerdem sollten deren enge Kontaktpersonen im Haushalt, wie etwa Großeltern oder Geschwister sowie Betreuer möglichst vier Wochen vor der Geburt des Kindes eine Dosis Pertussisimpfstoff erhalten.<sup>2</sup>

### Lebend attenuierte Impfstoffe

Lebend attenuierte Impfstoffe wie Masern-Mumps-Röteln-Impfstoffe (MMR) sind in der Schwangerschaft wegen der potenziellen Gefahr der Übertragung des Impfvirus auf das ungeborene Kind in der Regel kontraindiziert.

Eine Rötelninfektion einer nicht immunen Schwangeren kann zur Infektion und zu schweren Schäden (Rötelnembryopathie oder konnatale Rötelnembryopathie, CRS) beim Fetus führen. Dabei sind die Häufigkeit und der Schweregrad der Infektion des Ungeborenen vom Infektionszeitpunkt während der Schwangerschaft abhängig: Bei Infektionen in den ersten acht Schwangerschaftswochen lag der Anteil der ungeborenen Kinder mit Schäden bei ca. 90 Prozent. Bei Infektionen im zweiten Trimester lag der Anteil bei ca. 25 bis 35 Prozent. Eine Rötelnprimärinfektion in der frühen Schwangerschaft kann zu Spontanabort, Frühgeburt oder CRS führen, das sich im Stadium der Organogenese mit der klassischen Trias aus offenem Ductus arteriosus, Katarakt und Innenohrtaubheit zeigt. Weitere mögliche Komplikationen sind geringes Geburtsgewicht, thrombozytopenische Purpura, Hepatosplenomegalie, Enzephalitis, Hepatitis, Myokarditis oder Mikrozephalie.

In verschiedenen Schwangerschaftsregistern in den USA, England und Deutschland sowie in epidemiologischen Studien, die im Rahmen von Massenimpfkampagnen in Südamerika und dem Iran durchgeführt worden waren, wurden mehr als 3.500 nicht immunen Schwangere, die kurz vor der Schwangerschaft oder in der Frühschwangerschaft versehentlich eine monovalente Röteln- bzw. eine Masern-Röteln- oder MMR-Impfung erhalten hatten, in Studien einbezogen. Es wurde kein Fall einer Rötelnembryopathie durch das Impfvirus festgestellt. Auch im Rahmen der Spontanerfassung von Nebenwirkungen nach Impfungen wurde bislang kein Fall eines CRS dokumentiert. Diese umfangreichen Studien weisen darauf hin, dass das attenuierte Rötelnimpfvirus – anders als das Wildtypvirus – offenbar nicht mit einem teratogenen Risiko assoziiert ist. Allerdings wurde bei einem geringen Prozentsatz der untersuchten gesunden Neugeborenen, deren nicht immunen (suszeptible) Mütter in der Schwangerschaft geimpft worden waren, durch den Nachweis spezifischer IgM-Antikörper im Nabelschnurblut eine asymptomatische konnatale Rötelninfektion festgestellt. In einem publizierten Fallbericht konnte mittels PCR die pränatale Infektion des Neugeborenen mit dem Rötelnimpfvirus nachgewiesen werden, die bei dem Kind klinisch ohne Symptome blieb.

Deutlich schwächer ist die Datenlage zur Lebendimpfung gegen Masern und Mumps. Aber auch für diese Impfantigene sind keine Fallberichte bekannt, die auf eine Schädigung beim Kind hinweisen. Die Studien, in denen die Rötelnimpfung in Kombination mit Masern- bzw. Masern- und Mumpsimpfung eingesetzt worden war, ergaben eine indirekte Evidenz für die Sicherheit dieser beiden Impfantigene.

Die orale Polioimpfung (OPV) mit lebend attenuierten Poliovirus-Serotypen 1, 2 und 3 werden seit den 1960er Jahren mit dem Ziel der Polioeradikation eingesetzt. Hinweise aus älteren Einzelfallberichten über eine mögliche impfassoziierte Schädigung des ungeborenen Kindes bei Impfung der Mutter

## REFERENZEN

1. Keller-Stanislawski B et al.: Safety of immunization during pregnancy: A review of the evidence of selected inactivated and live attenuated vaccines. *Vaccine*. 2014 Oct 3. pii: S0264-410X(14)01320-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.09.052

2. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: August 2014, *EpidBull*, 25. August 2014 / Nr. 34; [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/34\\_14.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/34_14.pdf?__blob=publicationFile)

3. Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(07):131-135

4. Joint Committee of Vaccination and Immunisation. Minute of teleconference on Thursday Wednesday 30 August 2012 10.00am–12.00am and post-teleconference discussion [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/223497/JCVI\\_minutes\\_Aug\\_2012\\_Pertussis-final.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/223497/JCVI_minutes_Aug_2012_Pertussis-final.pdf)

5. Amirthalingam G et al.: Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *The Lancet*. 2014; 384(9953):1521-1528

konnten in populationsbasierten epidemiologischen Studien in Finnland und Israel, wo OPV in der Vergangenheit im Rahmen einer Polioepidemie auch bei Schwangeren eingesetzt worden war, jedoch nicht bestätigt werden.

Gelbfieber ist in tropischen und subtropischen Gebieten Afrikas und Südamerikas endemisch. Es wird geschätzt, dass Gelbfieberinfektionen jährlich zu 200.000 Erkrankungen und 30.000 Todesfällen führen. Lebend attenuierte Gelbfieberimpfstoffe werden für Schwangere und stillende Mütter nicht empfohlen, es sei denn, es liegt eine epidemische Situation vor oder die Reise in eine Hochrisikoregion ist unvermeidbar. In einer Reihe von Studien wurde die Häufigkeit von Spontanaborten, Fehlbildungen, Früh- und Totgeburten untersucht. Mit Ausnahme einer unzureichend gepowerten Studie aus Brasilien, in der ein statistisch nicht signifikantes Odds-Ratio für Spontanaborte von 2,3 (95 %-KI: 0,65–8,03) gefunden wurde, ergab keine Studie einen Hinweis auf ein erhöhtes Gesundheitsrisiko für das ungeborene Kind. Insgesamt wurden mehrere hundert Schwangere in Studien einbezogen. Die Immunantwort auf die Gelbfieberimpfung bei Schwangeren kann möglicherweise abhängig von der Schwangerschaftsdauer variieren und mit einer Abnahme der Serokonversionsrate in der späteren Schwangerschaft verbunden sein.

## FAZIT

Für die analysierten inaktivierten Impfstoffe wurde in Studien kein Hinweis auf eine Beeinträchtigung der Gesundheit der schwangeren Frau und des ungeborenen Kindes festgestellt. Schwangere sollten daher nicht von der Impfung ausgeschlossen werden, wenn ein Expositionsrisiko gegenüber einer Infektionserkrankung besteht.

Lebendimpfstoffe bergen ein theoretisches Risiko für den Fetus, weshalb sie aus vorsorglichen Gründen in der Regel in der Schwangerschaft kontraindiziert sind. Studien zu lebend attenuierten Impfstoffen wie monovalente und kombinierte Röteln-, Masern- und Mumps-, OPV- und Gelbfieberimpfstoffe haben kein Gesundheitsrisiko für Mutter und Kind ergeben.

Eine unbeabsichtigte Impfung Schwangerer mit diesen Lebendimpfstoffen ist keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch.

Der Einsatz ausgewählter Impfstoffe bei Frauen mit Kinderwunsch und während der Schwangerschaft ist ein wichtiger Bestandteil der medizinischen Betreuung, der nicht nur für die Gesundheit der Mutter bedeutsam ist, sondern auch Vorteile für das Ungeborene bzw. den jungen Säugling bietet.

## // Pharmakovigilanz bei Älteren – Herausforderungen der Kausalitätsbewertung anhand von Fallbeispielen aus der Nebenwirkungsdatenbank des BfArM //

S. BERGNER

K. CLAUß

D. VON MALLEK

N. PAESCHKE

J. STINGL

(BfArM)

Eine Aufgabe der Pharmakovigilanz ist die systematische und kontinuierliche Überwachung der Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Arzneimitteln. Ein bedeutender Anteil der in der Nebenwirkungsdatenbank des BfArM gespeicherten Verdachtsfälle betrifft ältere Menschen, u. a. aufgrund einer höheren Morbidität in dieser Altersgruppe. Nicht zuletzt angesichts des demografischen Wandels ist auch weiterhin mit einer zunehmenden Zahl von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW-Verdachtsfällen) in dieser Altersgruppe zu rechnen. Spontanberichte über beobachtete potenzielle Nebenwirkungen stellen eine wichtige Informationsquelle dar, um anwendungsbedingte Risiken zu erkennen. Bei der Interpretation dieser Spontanberichte ist jedoch zu beachten, dass es sich dabei um Verdachtsfälle handelt, d. h., ein kausaler Zusammenhang mit dem angewendeten Arzneimittel und den beim Patienten aufgetretenen Symptomen ist nicht sicher belegt. Die Beurteilung im Einzelfall wird oft durch unvollständige Informationen im Bericht erschwert. Sie ist umso besser möglich, je umfangreicher der Verlauf des unerwünschten Ereignisses und mögliche Begleitumstände im Bericht beschrieben wurden. Im Folgenden werden verschiedene Bewertungsmethoden vorgestellt und deren Anwendung anhand ausgewählter Beispiele erläutert. Mit den Ergebnissen einer Stichprobenanalyse möchten wir einen Überblick geben, welche Informationen für die Beurteilung der Kausalität notwendig sind und daher bei der Meldung eines UAW-Verdachtsfalles besonders beachtet werden sollten.

### ÄLTERE MENSCHEN: EINE BESONDERE PATIENTENGRUPPE MIT ERHÖHTEM RISIKO FÜR NEBENWIRKUNGEN

Die Voraussetzung für die Zulassung eines Arzneimittels ist ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis. Zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens liegen jedoch nur Anwendungsdaten von durchschnittlich 1.500 Patienten vor, sodass die Kenntnisse über unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Arzneimittelinteraktionen naturgemäß beschränkt sind. Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien klinischer Zulassungsstudien liegen oftmals auch keine ausreichenden Kenntnisse zu besonderen Personengruppen wie z. B. älteren Patienten vor. Diese Wissenslücke muss bei der sicheren Anwendung von Arzneimitteln berücksichtigt werden, da die Übertragbarkeit von Studienergebnissen von einer jüngeren auf eine ältere Patientengruppe problematisch und nur begrenzt möglich ist. So verändert sich im Verlauf des Alterungsprozesses die Pharmakokinetik, u. a. durch eine oft zu beobachtende Einschränkung der Nierenfunktion, und die Pharmakodynamik, z. B. durch die Abnahme der Rezeptordichte. Außerdem sind ältere Patienten stärker als jüngere von mehreren Erkrankungen gleichzeitig betroffen (Multimorbidität) und nehmen dadurch bedingt oft mehrere Arzneimittel gleichzeitig ein (Multimedikation). Deswegen ist in dieser Patientenpopulation mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen und Wechselwirkungen zu rechnen.

Eine Methode, die Anwendungssicherheit von Arzneimitteln nach der Zulassung in der gesamten Bevölkerung sowie unter Alltagsbedingungen zu überwachen und die Kenntnisse hierüber kontinuierlich zu

erweitern, ist das Spontanmeldesystem.<sup>1,2</sup> Zusätzlich zu den für die Pharmakovigilanz zuständigen Mitarbeitern des BfArM und des PEI analysiert auch die BfArM-Forschungsgruppe Pharmakoepidemiologie diese Verdachtsmeldungen, um das Wissen über Nebenwirkungen bei älteren Menschen und deren Begleitumstände zu erweitern. Den Berichten liegt die Vermutung des Meldenden zugrunde, dass die Anwendung eines oder mehrerer Arzneimittel die beobachtete Nebenwirkung verursacht haben kann. Ein Kausalzusammenhang ist damit noch nicht belegt. Für diese Arbeit ist es daher erforderlich, jeden UAW-Verdachtsbericht zunächst einzeln hinsichtlich der Plausibilität und Kausalität zu bewerten. Die oben dargestellten Besonderheiten der älteren Patientenpopulation erschweren allerdings die Kausalitätsbeurteilung, weil die Reaktionen, die der Patient auf die Anwendung der Arzneimittel zeigt, oft durch mehrere Faktoren allein oder in Kombination ausgelöst sein können, wobei i. d. R. nicht belegt werden kann, welchen Anteil die verschiedenen Einflussfaktoren als Ursache für die beobachtete Nebenwirkung haben.

### KRITERIEN DER KAUSALITÄTSMBEWERTUNG

Für die Beurteilung eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen einem angewendeten Arzneimittel und einer aufgetretenen Reaktion werden verschiedene standardisierte Bewertungssysteme verwendet. Häufig eingesetzt werden das Assessment des Uppsala Monitoring Centre der Weltgesundheitsorgani-

#### Bewertungskriterien des WHO-UMC<sup>3</sup> (deutsch nach Lieber<sup>6</sup>)

**Sicher (certain):** Ein klinisches Ereignis, einschließlich auffälliger Laborwerte, das in einem plausiblen zeitlichen Zusammenhang zur Gabe des Arzneimittels auftritt und nicht durch andere Umstände, wie Begleiterkrankungen oder Komedikation, erklärt werden kann. Die Reaktion auf das Absetzen muss plausibel sein. Das Ereignis muss pharmakologisch oder phänomenologisch bestimmt sein, falls notwendig, durch ein befriedigendes Reexpositionsverfahren.

**Wahrscheinlich (probable/likely):** Ein klinisches Ereignis, einschließlich eines auffälligen Laborwertes, das in einem plausiblen zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe des Arzneimittels auftritt und wahrscheinlich nicht durch andere Umstände, wie Begleiterkrankungen oder Komedikation, erklärt werden kann. Die Reaktion auf das Absetzen muss plausibel sein. Informationen über Reexposition sind nicht notwendig.

**Möglich (possible):** Ein klinisches Ereignis, einschließlich eines auffälligen Laborwertes, das in einem plausiblen zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe des Arzneimittels auftritt, aber das auch durch Begleiterkrankungen oder Komedikation erklärt werden kann. Informationen über die Reaktion beim Absetzen können fehlen oder unklar sein.

**Unwahrscheinlich (unlikely):** Ein klinisches Ereignis, einschließlich eines auffälligen Laborwertes, bei dem der Zeitpunkt seines Auftretens einen Zusammenhang mit der Gabe des Arzneimittels unwahrscheinlich, aber nicht unmöglich macht und das durch andere Umstände, wie Begleiterkrankung oder Komedikation, erklärt werden kann.

**Unklassifiziert (conditional/unclassified):** Ein klinisches Ereignis, einschließlich eines auffälligen Laborwertes, mit einem zeitlichen Zusammenhang zur Gabe des Arzneimittels, das als UAW berichtet wird, bei dem für die Kausalitätsbeurteilung mehr Informationen notwendig sind beziehungsweise diese gerade beurteilt werden.

**Nicht beurteilbar (unassessable/unclassifiable):** Ein Bericht über eine mögliche UAW, der nicht beurteilt werden kann, weil Informationen fehlen oder widersprüchlich sind und nicht vervollständigt oder verifiziert werden können.

### Fallbeispiel 1: Tödlicher Verlauf einer akuten Koagulopathie unter Dabigatran-Therapie<sup>9</sup>

*Vom meldenden Facharzt für Innere Medizin zur Verfügung gestellte Informationen:*

Eine 86-jährige Patientin wurde wegen einer akuten Koagulopathie mit Hämoptoe, Lungenparenchymblutung, Hämaturie und akuter Niereninsuffizienz stationär aufgenommen. Bekannte Vorerkrankungen waren eine koronare Herzkrankheit und Zustand nach Myokardinfarkt (NSTEMI), eine hypertensive Herzerkrankung bei arterieller Hypertonie, eine iatrogene Hypothyreose bei Zustand nach Radio-Jod-Therapie sowie ein chronisches Schmerzsyndrom bei Osteoporose. Wegen eines paroxysmalen Vorhofflimmerns und eines Vorhoffthrombus nahm die Patientin seit etwa vier Monaten Dabigatran (220 mg/d) ein. Als Begleitmedikation wurden außerdem Amitriptylin (75 mg/d), Digitoxin (0,07 mg/d), Levothyroxin (50 µg/d), Metoprolol (95 mg/d), Xipamid (10 mg/d) und ein Goldrutenkraut-Präparat (3 x d) verabreicht. Zum Zeitpunkt der Aufnahme war die Patientin in deutlich reduziertem Allgemeinzustand bei progredienter Luftnot und blutigem Auswurf, ohne Zeichen eines akuten Atemwegsinfektes, Fieber oder Thoraxschmerzen. Klinisch zeigten sich zudem eine kardiale Arrhythmie, ubiquitäre grobblasige Rasselgeräusche über der Lunge, ohne periphere Ödeme, keine Abwehrspannung und kein abdomineller Druckschmerz. Nach Anlage eines Blasenkatheters war der Urin rötlich tingiert. Der Laborbefund zeigte folgende Auffälligkeiten: Hämoglobin 5,6 mmol/l, Kreatinin-Clearance 19 ml/min (vier Wochen vorher noch bei 80,6 ml/min), Hämatokrit 0,27 l/l, Quick-Wert 48 %, INR (International normalized ratio) 1,58, PTT (partielle Thromboplastinzeit) 83,9 s, Erythrozyten im Urin 250/µl. Das EKG ergab eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern und eine präterminale T-Negativierung in I, II, III und V5, V6. Ein Röntgenthorax a. p. im Liegen zeigte klein- bis großfleckige, teilweise konfluierende Lungenparenchymverschattungen beidseitig mit Homogenisierung beider Hili. Der Patientin wurden 2.000 IE PPSB verabreicht, jedoch ohne erkennbaren Effekt auf die Blutgerinnung. Durch die Gabe von 2 mg rekombinantem Blutgerinnungsfaktor VIIa konnte ein Sistieren der Blutung erreicht werden. Die Patientin stabilisierte sich respiratorisch; nach Transfusion von drei Erythrozytenkonzentraten war sie kreislaufstabil und zeigte eine ausreichende Diurese. Am Morgen des nächsten Tages kam es zu einem akuten Herzkreislaufversagen. Trotz Reanimation und hochdosierter Katecholamingabe verstarb die Patientin. Es bestand der Verdacht auf eine akute Lungenembolie oder einen akuten Myokardinfarkt. Eine Autopsie wurde von den Angehörigen abgelehnt.

Im Bericht wird außerdem angegeben, dass die Patientin vor den Blutungsereignissen keine Verletzungen erlitten hatte, zuvor keine anderweitigen Blutungsereignisse aufgetreten waren und keine Leberschädigung vorlag, die ein Blutungsereignis hätte fördern oder begünstigen können. Der meldende Arzt vermutet eine kumulative Überdosis von Dabigatran bei akuter Niereninsuffizienz, beurteilt den Zusammenhang mit den Ereignissen als wahrscheinlich und schließt andere Ursachen aus.

#### **Bemerkungen:**

Der Fall ist gut nachvollziehbar dargestellt, der kausale Zusammenhang zwischen der Arzneimittelaufnahme und den aufgetretenen Nebenwirkungen wird durch die Angabe relevanter Laborparameter, klinischer und apparativer Befunde gestützt und es werden therapeutische Maßnahmen und deren Einfluss auf den Krankheitsverlauf aufgeführt. Der Arzt gibt zudem die wichtige Information, dass andere Ursachen für die Blutung wohl in Erwägung gezogen, aber ausgeschlossen werden konnten. Als vermutete Todesursache wird ein akuter Myokardinfarkt, differenzialdiagnostisch eine akute Lungenembolie angegeben. Bei Zustand nach Reanimation sind die zur Diagnosestellung Myokardinfarkt oder Lungenembolie erforderlichen Laborparameter nicht verwertbar, sodass die einzige Möglichkeit der Diagnosesicherung die Durchführung einer Autopsie gewesen wäre. Diese wurde jedoch von den Angehörigen der Patientin abgelehnt.

**WHO-Assessment:** wahrscheinlich

**Kausalitätsassessment nach Naranjo:** wahrscheinlich

**Kausalitätsassessment nach Bégaud:** wahrscheinlich

**Tabelle 1: Kausalitätsbewertung nach Naranjo<sup>4</sup> (deutsch nach Lieber<sup>6</sup>)**

Der ermittelte Punktwert wird einer Kausalitätswahrscheinlichkeit zugeordnet: definitiv/definite ( $\geq 9$ ), wahrscheinlich/probable (5–8), möglich/possible (1–4) oder zweifelhaft/doubtful ( $\leq 0$ ).

Frage	ja	nein	unbekannt
1. Existieren frühere schlüssige Berichte zur vorliegenden Reaktion?	+1	0	0
2. Trat das unerwünschte Ereignis nach der Verabreichung des Präparats auf?	+2	-1	0
3. Verbesserte sich die unerwünschte Reaktion, nachdem das Präparat abgesetzt oder ein spezifischer Antagonist verabreicht wurde?	+1	0	0
4. Trat die unerwünschte Reaktion erneut auf, nachdem das Präparat wieder verabreicht wurde?	+2	-1	0
5. Gibt es alternative Ursachen (außer dem Präparat), welche die Reaktion ausgelöst haben könnten?	-1	+2	0
6. Trat die Reaktion auf, als ein Placebo verabreicht wurde?	-1	+1	0
7. Wurde das Medikament in Blut (oder anderen Körperflüssigkeiten) in toxischen Dosierungen nachgewiesen?	+1	0	0
8. Nahm die Intensität der Reaktion zu beziehungsweise ab, wenn die Dosierung erhöht beziehungsweise erniedrigt wurde?	+1	0	0
9. Zeigte der Patient mit dem gleichen Präparat oder einer ähnlichen Substanz bei früheren Expositionen vergleichbare Reaktionen?	+1	0	0
10. Wurde das unerwünschte Ereignis durch einen objektiven Beleg bestätigt?	+1	0	0

sation (WHO-UMC)<sup>3</sup> sowie die Entscheidungsalgorithmen nach Naranjo<sup>4</sup> und Bégaud<sup>5</sup>. Allen Methoden gemeinsam ist, dass Informationen über den zeitlichen und klinischen Verlauf, die Pharmakologie des Wirkstoffes sowie die Betrachtung anderer möglicher Ursachen wie Begleiterkrankungen oder die Komedikation erforderlich sind. Die Beurteilbarkeit eines UAW-Verdachtsfalls kann weiter verbessert werden, wenn für die beschriebene Nebenwirkung relevante Laborwerte bekannt sind und wenn Kenntnisse über eine mögliche Absetzreaktion und/oder eine eventuell stattgefundenen Reexposition vorliegen. Die klinische Beurteilung der Kausalität ist oftmals schwierig, denn sichere Ja/Nein-Zuordnungen sind aus den genannten Gründen selten möglich. Daher erlauben alle Methoden eine Klassifikation in mehrere Wahrscheinlichkeitsgrade. Dies verdeutlichen beispielsweise die sechs Kategorien zur Einstufung der Kausalität der WHO (siehe Kasten Seite 22).

Im Gegensatz dazu ist das Beurteilungssystem nach Naranjo<sup>4</sup> als Fragebogen konzipiert (Tabelle 1). Durch die Beantwortung der Fragen (ja/nein/unbekannt) wird ein Punktwert ermittelt, der einer von vier Kausalitätswahrscheinlichkeiten zugeordnet ist. Die formulierten Fragen zielen zum einen auf die gleichen Kriterien wie diejenigen nach WHO-Assessment ab. Zum anderen kann der UAW-Verdacht

## Fallbeispiel 2: Blutungsereignisse und Asphyxie unter Thrombozytenaggregationshemmern<sup>10</sup>

Vom meldenden Arzt im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung zur Verfügung gestellte Informationen:

Zur Therapie eines akuten Koronarsyndroms erhielt ein 85-Jähriger, Gewicht 72 kg und BMI 24, Prasugrel: initial einmalig 60 mg als Aufsättigungsdosis, danach 10 mg täglich als Erhaltungsdosis. Noch am Tag der ersten Prasugrel-Einnahme entwickelte der Patient Nasenbluten und diffuse Blutungen im Mund- und Rachenraum. Die Behandlung erfolgte mittels Tamponade und drei Erythrozytenkonzentraten. Am vierten Therapietag wurde Prasugrel abgesetzt, das Nasenbluten trat nicht mehr auf. Ab dem Folgetag erhielt der Patient Clopidogrel (75 mg/d) und entwickelte am zehnten Therapietag eine Hämaturie (Blut im Urinkatheter). Es wurden eine Blasenspülung und ein Ultraschall der Harnblase durchgeführt. Fünf Tage später verstarb der Patient an einer Asphyxie nach wiederholtem Erbrechen. Als Vorerkrankungen bestanden neben einer angeborenen Herzerkrankung (nicht näher bezeichnet) eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und eine Tracheobronchitis. Als Begleitmedikation wurden Acetylsalicylsäure, Enoxaparin, Heparin, Lysin-Acetylsalicylat, Bivalirudin und Fondaparinux angegeben.

### Bemerkungen:

Die Bewertung der Blutungsereignisse und der Asphyxie erfolgt getrennt. Bei der Beurteilung der Blutungen kann die Bedeutung der Begleitmedikamente nicht eingeordnet werden, weil Angaben u. a. zum Applikationszeitpunkt fehlen. Pharmakodynamische Interaktionen wie blutungsfördernde Wirkverstärkungen können nicht ausgeschlossen werden. Somit ist nicht beurteilbar, ob Prasugrel alleinig als Auslöser der Blutung im Nasen-Rachen-Raum und Clopidogrel alleinig als Auslöser der Hämaturie infrage kommt. Als vermutete Todesursache wurde Asphyxie infolge rezidivierenden Erbrechens angegeben. Unerwähnt ist, ob es zu einer Verlegung der Atemwege durch Aspiration von erbrochenem Mageninhalt oder Blut kam. In der Fachinformation zu Clopidogrel werden Übelkeit und Erbrechen als Nebenwirkungen aufgeführt, jedoch bleibt offen, ob mechanische Auslöser (z. B. eine liegende Nasen-Rachen-Tamponade, Schleimhautschwellungen, Verletzungen oder verbliebene Koagel im Nasen-Rachen-Raum) zum rezidivierenden Erbrechen beigetragen haben könnten. Es fehlen Angaben zur Neurologie und zum Bewusstseinszustand des Patienten sowie der genaue zeitliche Zusammenhang zwischen Erbrechen, Art des Erbrechens und der Asphyxie. Sollte es infolge rezidivierenden Erbrechens zu einer Verlegung der Atemwege gekommen sein, so ist unklar, warum der Patient zu dem Zeitpunkt nicht über ausreichende Schutzreflexe verfügte und inwiefern neurologische, kardiovaskuläre oder metabolische Begleitumstände zur Asphyxie beigetragen haben könnten. Die fehlenden klinischen laborchemischen und diagnostischen Angaben lassen keine Beurteilung des Zusammenhangs der vermuteten Todesursache Asphyxie und der Therapie mit Clopidogrel zu.

	WHO-Assessment	Kausalitätsassessment nach Naranjo	Kausalitätsassessment nach Bégaud
Prasugrel/Nasenbluten	möglich	möglich	möglich
Prasugrel/Blutungen in Mund und Rachen	möglich	möglich	möglich
Clopidogrel/Hämaturie	möglich	möglich	möglich
Clopidogrel/Asphyxie	nicht beurteilbar	möglich	zweifelhaft

Tabelle 2: Kausalitätsbewertung nach Bégaud<sup>5</sup> (deutsch nach Bilke<sup>7</sup> und Keller<sup>8</sup>)

## A: Chronologischer Zusammenhang\*\*

	Zeitlicher Zusammenhang zwischen der Arzneimittelanwendung und Beginn der UAW						auszuschließen
	sehr naheliegend			vereinbar			
Verlauf der UAW nach Absetzen des verdächtigen Arzneimittels	Reexposition*						
	R+	R0	R-	R+	R0	R-	
naheliegend (Rückbildung der UAW)	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
unbestimmt (spontane Rückbildung/induziert durch eine Behandlung/irreversible Veränderungen/Arzneimittel nicht abgesetzt/keine Informationen)	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
unwahrscheinlich (keine Rückbildung einer reversiblen UAW/vollständige Rückbildung ohne Absetzen)	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

## B: Symptomatologischer Zusammenhang\*\*\*\*

	Erklärung der Symptomatik durch das Arzneimittel					
	wahrscheinlich			unwahrscheinlich		
alternative Erklärung der UAW	spezifische Labortests***					
	L+	L0	L-	L+	L0	L-
keine (nach adäquater Suche)	S3	S3	S1	S3	S2	S1
möglich oder vorhanden	S3	S2	S1	S3	S1	S1

## C: Kausalzusammenhang\*\*\*\*\*

	Symptomatologie		
Chronologie	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

\* R+: UAW tritt erneut auf; R0: keine Reexposition/keine Informationen; R-: UAW tritt nicht wieder auf

\*\* C0: auszuschließen; C1: zweifelhaft; C2: möglich; C3: wahrscheinlich

\*\*\* L+: positiver Test; L0: kein Test; L-: negativer Test

\*\*\*\* S1: zweifelhaft; S2: möglich; S3: wahrscheinlich

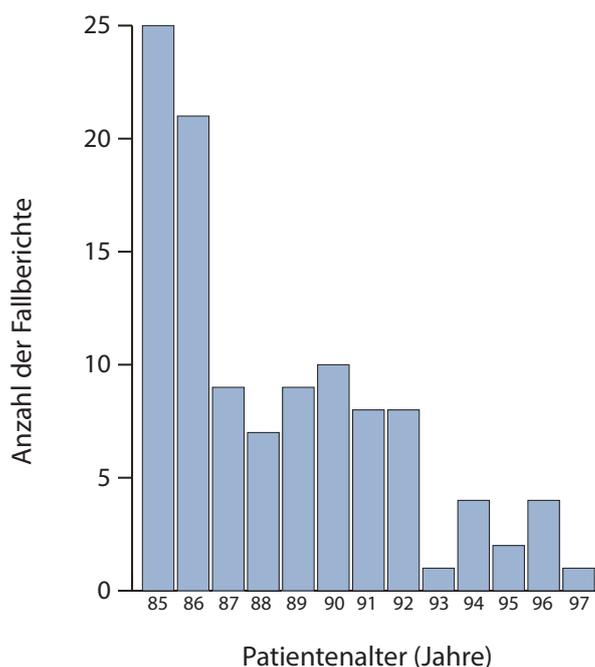
\*\*\*\*\* I0: unwahrscheinlich (unlikely); I1: zweifelhaft (dubious); I2: möglich (possible); I3: wahrscheinlich (likely); I4: sehr wahrscheinlich (very likely)

noch durch die Informationen erhärtet werden, ob sich die Intensität der Nebenwirkung durch Dosisvariationen änderte, ob die Nebenwirkung auch unter Placeboeinnahme auftrat oder ob die Nebenwirkung durch einen objektiven Beleg bestätigt wurde.

Beim Assessment nach Bégaud<sup>5</sup> werden insgesamt drei Entscheidungstabellen verwendet (Tabelle 2). In den ersten beiden werden der chronologische und der symptomatologische Zusammenhang getrennt voneinander beurteilt. Berücksichtigung finden dabei Angaben zur Absetzreaktion, Reexposition, spezifische Labortests und alternative Erklärungen der Nebenwirkung. Die dritte Entscheidungsmatrix führt Chronologie und Symptomatologie zusammen, um die intrinsische Imputabilität, die Ursachenzuschreibbarkeit, als sehr wahrscheinlich (very likely), wahrscheinlich (likely), möglich (possible), zweifelhaft (dubious) oder unwahrscheinlich (unlikely) einzuordnen. Im Fallbeispiel 4 (Seite 31) wird exemplarisch dargestellt, wie die Bewertung eines Fallberichtes anhand der drei Methoden erfolgt.

### KAUSALITÄTBEWERTUNG ANHAND EINER STICHPROBE VON VERDACHTSMELDUNGEN MIT TÖDLICHEM AUSGANG

Unter Beteiligung einer Ärztin und einer Apothekerin wurden in diesem Projekt Kausalitätsbewertungen bei allen Todesfällen von Hochbetagten ( $\geq 85$  Jahre) durchgeführt, die im Jahr 2012 aus Deutschland berichtet worden waren. Die Verdachtsmeldungen der BfArM-Datenbank umfassen dabei Spontanberichte von medizinischem Fachpersonal und medizinischen Laien, Fälle aus der (wissenschaftlichen) Literatur sowie Berichte aus systematisierten Datenerhebungen. Verdachtsfälle von Nebenwirkungen aus klinischen Studien wurden hingegen für diese Analyse ausgeschlossen. Ein Bericht kann mehrere Nebenwirkungen und mehrere, vom Meldenden für das Auslösen der Nebenwirkung(en) verdächtige Arzneimittel umfassen. In diesen Fällen wurde die Kausalität zwischen jedem verdächtigten Medikament und jeder angegebenen Nebenwirkung bewertet. Die medizinischen Informationen sind in der BfArM-Datenbank mit Hilfe der MedDRA-Terminologie (MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities) kodiert. Für die Bezeichnung der UAW wird in dieser Arbeit die Ebene des Preferred Term (vierte Ebene der MedDRA-Terminologie) verwendet. Die Kausalitätsbewertung wurde in den be-



**Abbildung 1:**  
Altersverteilung der bewerteten UAW-Verdachtsmeldungen mit tödlichem Ausgang 2012

trachteten Fällen jeweils nach den drei vorgestellten Methoden durchgeführt. Zusätzlich wurde unter Verwendung der WHO-Kriterien diskutiert, ob die Anwendung des verdächtigten Arzneimittels in einem ursächlichen Zusammenhang mit dem Tod des Patienten stehen konnte. Ausgewertet wurde auch, ob eine Überdosierung, eine Kontraindikation, eine Interaktion oder ein anderer Medikationsfehler (z. B. fehlendes Monitoring) vorlag und ob ein Wert für die Kreatinin-Clearance beziehungsweise noch andere für die Nebenwirkung relevante Laborparameter angegeben worden sind. Der Stichtag der Datenextraktion war der 25. August 2014. Die Stichprobe wurde auf Mehrfachmeldungen geprüft und bereinigt, sodass 109 UAW-Verdachtsfäl-

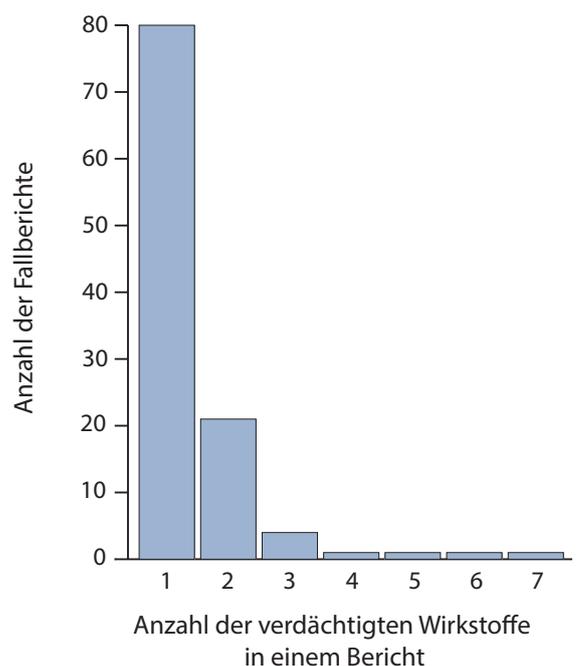
le mit tödlichem Ausgang bei Hochbetagten für das Jahr 2012 vorlagen. Davon waren 73 Spontanmeldungen, 30 Berichte stammten aus systematisierten Datenerhebungen außerhalb klinischer Prüfungen und sechs aus Publikationen. In 89 Prozent (n=97) der Meldungen stützten sich die Informationen auf Angaben von Ärzten oder Apothekern. Die Altersverteilung ist in Abbildung 1 dargestellt, über die Hälfte der Berichte betraf Frauen (60 Prozent; n=65).

### ZUSAMMENHANG NUR BEI WENIGEN ARZNEIMITTEL-UAW-KOMBINATIONEN WAHRSCHEINLICH ODER SICHER

In den 109 Meldungen wurden insgesamt 666 Arzneimittel-UAW-Kombinationen benannt, für die eine Kausalitätsbewertung durchgeführt wurde (Tabelle 3A). Dabei fiel auf, dass infolge der unvollständigen Angaben der Spontanberichte die drei Methoden nicht immer zum gleichen Bewertungsergebnis führten. Nach WHO wurde der Zusammenhang bei sechs Prozent der Kombinationen als sicher beziehungsweise wahrscheinlich eingeordnet und bei 61 Prozent als möglich, nach Naranjo zu sechs Prozent als wahrscheinlich und zu 80 Prozent als möglich und nach Bégaud zu elf Prozent als sehr wahrscheinlich beziehungsweise wahrscheinlich und zu 54 Prozent als möglich. Bei 86 Prozent der verdächtigten Arzneimittel war der zeitliche Zusammenhang mit dem Auftreten der Nebenwirkung gegeben (Tabelle 4). Eine plausible Absetzreaktion war bei acht Arzneimittel-UAW-Kombinationen dokumentiert.

Die Ergebnisse der separaten Beurteilung zum tödlichen Fallverlauf werden in Tabelle 3B aufgeführt. Insgesamt sind es 156 Wirkstoffe. Dies bedeutet, dass in 29 Meldungen mehr als eine Substanz verdächtig wurde (Abbildung 2). Bei vier Prozent der Wirkstoffe wurde der Zusammenhang mit dem tödlichen Verlauf als sicher beziehungsweise wahrscheinlich und bei 48 Prozent als möglich bewertet. Bei jeder vierten Substanz konnte die Kausalität nicht beurteilt werden und bei jeder fünften wurde sie als unwahrscheinlich eingeschätzt. In einem Fall lag ein Suizid vor, bei acht Arzneimitteln in acht verschiedenen Berichten eine Überdosierung und für elf Substanzen in zehn Meldungen eine Kontraindikation (Tabelle 4). Bei 90 Prozent der Arzneimittel-UAW-Kombinationen konnten andere mögliche Ursachen für das Auftreten der Nebenwirkung nicht ausgeschlossen werden, bei 32 Meldungen lag eine pharmakodynamische oder

pharmakokinetische Interaktion vor. Die pharmakologische beziehungsweise phänomenologische Plausibilität war für zwei Drittel der Kombinationen gegeben. Drei Fälle wurden einem Medikationsfehler anderer Art zugeordnet: (1) die unvollständige Einnahme der protektiven Prämedikation vor einer Pemetrexed-Therapie, (2) ein Paravasat einer Infusion und (3) eine Rivaroxaban-Neuverordnung bei einem desorientierten Benzodiazepin-abhängigen Patienten mit Sturzanamnese. Bei 34 Meldungen war der Kreatinin-Wert beziehungsweise die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) angegeben. Andere UAW-relevante Laborwerte lagen bei 151 Arzneimittel-UAW-Kombinationen vor.



**Abbildung 2:**  
Anzahl der verdächtigten Wirkstoffe in den analysierten Fallberichten

### Fallbeispiel 3: Drei Fälle intrazerebraler Blutungen nach Alteplase-Gabe<sup>11-13</sup>

*Von den meldenden Ärzten zur Verfügung gestellte Informationen:*

Einer 91-jährigen Patientin, Gewicht 55 kg und BMI 20, wurde zur Therapie eines akuten ischämischen Insults 50 mg Alteplase i. v. appliziert (Lyse im Ein-Stunden-Zeitfenster). Die Patientin entwickelte daraufhin intrazerebrale Blutungen und verstarb. Als bestehende Vorerkrankungen wurden arterielle Hypertonie, Hydrozephalus, absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, Morbus Parkinson und eine demyelinisierende Polyneuropathie angegeben. Die Patientin war mit einem ventrikulo-peritonealen Shunt versorgt. Die Laborwerte für Blutbild, Blutgerinnung, Elektrolyte, Leberparameter und Kreatinkinase (CK) waren unauffällig (ohne Angabe von Werten), Harnstoff lag bei 11,7 (Angabe ohne SI-Einheit) und Kreatinin bei 171 mmol/l.

Einem 86-jährigen Patienten, Gewicht 80 kg und BMI 27, wurde zur Therapie eines Mediainfarktes 70 mg Alteplase i. v. appliziert (Lyse im Drei-Stunden-Zeitfenster). Er entwickelte daraufhin eine intrazerebrale Blutung und verstarb. Als Todesursache wird ein zentralisierter Herzstillstand angegeben. Es wurde keine Autopsie durchgeführt. Begleiterkrankungen waren arterielle Hypertonie und absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern. Die Laborwerte für Blutgerinnung, Elektrolyte, Leberparameter und CK waren normal (ohne Angabe von Werten), der Kreatininwert wird mit 132 mU/l angegeben (falsche Einheitsangabe), der Wert für C-reaktives Protein (CRP) lag bei 28 mg/l und die Thrombozytenzahl bei 132.000/μl.

Einer 85-jährigen Patientin, Gewicht 55 kg und BMI 21, wurde zur Lysetherapie eines Mediainfarktes 50 mg Alteplase i. v. appliziert (keine Angabe des Zeitfensters). Die Patientin entwickelte daraufhin intrazerebrale Blutungen und verstarb. Als Begleiterkrankungen bestanden eine arterielle Hypertonie und eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern. Die Laborwerte für Blutbild, Blutgerinnung, Elektrolyte, CK, CRP, Nieren- und Leberparameter waren unauffällig (ohne Angabe von Werten).

#### **Bemerkungen:**

Aufgrund der pharmakodynamischen Wirkung sind die beschriebenen intrazerebralen Blutungen sehr wahrscheinlich Folge der Therapie mit Alteplase. Wichtig ist bei diesen Fällen jedoch die Betrachtung der Begleitumstände. Bei allen Patienten lag eine Arrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern vor, die eine mögliche Indikation für eine Therapie mit Antikoagulanzen darstellt. Die Angabe der Begleitmedikation fehlt jedoch in allen Fällen. Unter Berücksichtigung der Anamnese der Patienten ist nicht auszuschließen, dass eine Therapie mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern und somit ein erhöhtes Blutungsrisiko bereits vorbestand, auch wenn in allen drei Fällen die gemessenen Gerinnungswerte (ohne genaue Angabe, welche Parameter bestimmt wurden) als normwertig angegeben wurden. Laut Angaben des Herstellers, der ein Alter > 80 Jahre als Kontraindikation für eine Lysetherapie nennt, handelte es sich bei der Therapie der Patienten um einen Off-Label-Use. Die gängige klinische Praxis ist heute eher eine großzügige Indikationsstellung zur Lyse auch bei älteren Patienten.<sup>14</sup>

**WHO-Assessment:** möglich

**Kausalitätsassessment nach Naranjo:** möglich

**Kausalitätsassessment nach Bégaud:** möglich

**Tabelle 3: Ergebnisse der Fallbewertungen unter Verwendung verschiedener Kausalitätsassessments**  
**A: Zusammenhang zwischen der gemeldeten Nebenwirkung und dem verdächtigten Arzneimittel (N=666)**

WHO-Assessment <sup>3</sup>						
Wahrscheinlichkeitsgrad	sicher	wahrscheinlich	möglich		unwahrscheinlich	nicht beurteilbar
Anzahl der Arzneimittel-UAW-Kombinationen	2	41	404		177	42
[%]	0,3	6,2	60,7		26,6	6,3
Kausalitätsassessment nach Naranjo <sup>4</sup>						
Wahrscheinlichkeitsgrad	definitiv	wahrscheinlich	möglich	zweifelhaft		
Anzahl der Arzneimittel-UAW-Kombinationen	–	38	530	98		
[%]	–	5,7	79,6	14,7		
Kausalitätsassessment nach Bégaud <sup>5</sup>						
Wahrscheinlichkeitsgrad	sehr wahrscheinlich	wahrscheinlich	möglich	zweifelhaft	unwahrscheinlich	
Anzahl der Arzneimittel-UAW-Kombinationen	1	75	360	141	89	
[%]	0,2	11,3	54,1	21,2	13,4	

**B: Der verdächtige Wirkstoff als Todesursache (WHO-Bewertungskriterien, N=156)**

Wahrscheinlichkeitsgrad	sicher	wahrscheinlich	möglich	unwahrscheinlich	nicht beurteilbar
Anzahl der Wirkstoffe	1	6	75	35	39
[%]	0,6	3,8	48,1	22,4	25,0

### FEHLENDE ANGABEN ERSCHWEREN DIE FALLBEWERTUNG

Die Fallbesprechungen zeigten auf, dass, bezogen auf die Berichtsqualität der einzelnen UAW-Verdachtsmeldungen, das Spektrum der übermittelten Informationen, die für eine Kausalitätsbewertung notwendig sind, recht breit war. Um diese Bandbreite zu verdeutlichen, wurden fünf Meldungen aufgearbeitet und mit Hinweisen versehen. Ziel ist es dabei, den Meldenden Anhaltspunkte zu vermitteln, welche Fragen bei den Fallbesprechungen aufkommen sowie welche Informationen und Kenntnisse letztlich für deren schlüssige Beantwortung notwendig wären. Es lagen Berichte vor, bei denen das UAW-Geschehen sehr gut nachvollziehbar dargestellt war (vgl. Beispiel 1, Seite 23). Bei anderen Meldungen fehlte nur die Angabe eines (vermeintlichen) Details, die den Verdacht eines Kausalzusammenhangs hätte erhärten beziehungsweise auch hätte ausschließen können. Im Fall 2 (Seite 25)

**Fallbeispiel 4: Lungenödem und Schlaganfall nach Rivaroxaban-Einnahme<sup>15</sup>**

*Vom meldenden Arzt zur Verfügung gestellte Informationen:*

Zweieinhalb Monate nach der Implantation einer Hüft-Totalendoprothese und dem Beginn der Therapie mit Rivaroxaban, 10 mg/d, traten bei einer 92-jährigen Patientin während ihres Aufenthaltes in einer Reha-Einrichtung ein Lungenödem und ein Schlaganfall auf. Sie verstarb eine Woche später.

**Bemerkungen:**

Es gibt keine Angaben zur zeitlichen Abfolge der unerwünschten Ereignisse. Informationen zu Vorerkrankungen und Begleitmedikation fehlen ebenso wie Angaben zur Indikation der Antikoagulantientherapie (z. B. postoperative Thromboseprophylaxe oder Antikoagulation bei Arrhythmia absoluta). Untersuchungsbefunde, die die Diagnose Apoplex untermauern beziehungsweise eine Unterscheidung zwischen intrazerebraler Blutung und ischämischem Insult ermöglichen (CCT, MRT) oder indirekt Rückschlüsse auf die Genese des zerebralen Insults zulassen (Echokardiografie zum Thrombenausschluss/Nachweis, Doppleruntersuchung der hirnversorgenden Gefäße zum Ausschluss/Nachweis atherosklerotischer Plaques) sind nicht beigefügt. Es kann somit nicht nachvollzogen werden, ob die Diagnose Apoplex eine rein klinische Diagnose war oder ob die Diagnose mittels bildgebender Untersuchungen (CCT, MRT) gesichert wurde. Damit bleibt offen, ob es sich bei der zerebralen Symptomatik, die zur Diagnose Apoplex führte, um die Folge einer Blutung handelte, die infolge einer Therapie mit Rivaroxaban aufgetreten ist, oder ob es sich um einen thromboembolischen Insult handelte (Nebenwirkung vs. Therapieversagen). Als weitere unerwünschte Wirkung wird das Auftreten eines Lungenödems genannt. Mögliche Auslöser (z. B. Volumenüberlastung bei bereits vorbestehender Herzinsuffizienz) oder begünstigende Faktoren (z. B. begleitende Niereninsuffizienz) sind der Spontanmeldung nicht zu entnehmen. Einige Symptome eines zerebralen Insults wie Vigilanz- und Bewegungsstörungen sind auch bei Hypoxie oder Hyperkapnie im Rahmen eines Lungenödems zu beobachten und können als Apoplex-Symptomatik fehlinterpretiert werden. Gänzlich ohne klinische oder apparative Befunde und eine Chronologie der Ereignisse ist eine Bewertung des Zusammenhangs zwischen der Rivaroxaban-Therapie und den unerwünschten Ereignissen zerebraler Insult und Lungenödem nicht möglich.

**WHO-Assessment:** nicht beurteilbar

Die klinischen Ereignisse stehen zwar in einem plausiblen zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme von Rivaroxaban, können aber infolge fehlender Informationen nicht beurteilt werden.

**Kausalitätsassessment nach Naranjo:** +1, möglich

Die UAW traten nach der Verabreichung des Antikoagulanz auf (+2), alternative Ursachen können nicht ausgeschlossen werden (-1). Alle anderen Fragen können nur mit „unbekannt“ (0) beantwortet werden.

**Kausalitätsassessment nach Bégaud:** I1, zweifelhaft

Der zeitliche Zusammenhang zwischen der Rivaroxaban-Einnahme und dem Beginn der UAW ist wahrscheinlich, es gibt keine Angaben über eine Reexposition (R0), der Verlauf der UAW nach Absetzen ist unbestimmt (C2). Die Erklärung der Symptomatik durch das verdächtige Arzneimittel ist aufgrund der fehlenden Angaben unwahrscheinlich, es liegen keine Laborparameter vor (L0), alternative Erklärungen sind möglich (S1).

**Tabelle 4: Ergebnisse der Fallanalyse anhand weiterer Kriterien****A: Auf Ebene der Verdachtsfälle (N=109)**

	ja		nein		nicht beurteilbar	
	n	%	n	%	n	%
Begleiterkrankungen	75	68,8	34	31,2	–	–
Kontraindikation	10	9,2	50	45,9	49	45,0
Begleitmedikation	62	56,9	47	43,1	–	–
Interaktion	32	29,4	43	39,4	34	31,2
Überdosierung	8	7,3	73	67,0	28	25,7
anderer Medikationsfehler	3	2,8	95	87,2	11	10,1
Suizid	1	0,9	108	99,1	–	–
Kreatinin-Clearance	34	31,2	75	68,8	–	–
UAW-relevante Laborwerte	34	31,2	75	68,8	–	–

**B: Auf Ebene der verdächtigen Wirkstoffe (N=156)**

	ja		nein		nicht beurteilbar	
	n	%	n	%	n	%
Indikation angegeben	114	73,1	42	26,9	–	–
Kontraindikation	11	7,1	77	49,4	68	43,6
Dosierung	128	82,1	28	17,9	–	–
Überdosierung	8	5,1	108	69,2	40	25,6

**C: Auf Ebene der Arzneimittel-UAW-Kombinationen (N=666)**

	ja		nein		nicht beurteilbar	
	n	%	n	%	n	%
zeitlicher Zusammenhang	574	86,2	82	12,3	10	1,5
plausible Absetzreaktion	8	1,2	658	98,8	–	–
Reexposition	–	–	666	100	–	–
pharmakologisch/ phänomenologisch plausibel	459	68,9	173	26,0	34	5,1
andere mögliche Ursache	601	90,2	43	6,5	22	3,3
UAW-relevante Laborwerte	151	22,7	515	77,3	–	–

wäre es zum Beispiel wichtig gewesen, die genauen Umstände der Asphyxie und die Applikationszeitpunkte der Begleitmedikamente zu kennen. Im Fallbeispiel 3 (Seite 29) fehlte bei allen Patienten die Information über die Dauermedikation, sodass ein erhöhtes Blutungsrisiko unter den angegebenen Begleiterkrankungen nicht ausgeschlossen werden konnte. Daneben gab es aber auch Berichte, deren Informationsgehalt keinerlei Beurteilung zuließ (Beispiel 4, Seite 31) beziehungsweise die nur aufgrund ihres zeitlichen Zusammenhangs und der plausiblen Pharmakologie als möglich bewertet wurden (Fallbeispiel 5; Seite 33).

**Fallbeispiel 5: Koma nach Einnahme von Haloperidol und Quetiapin<sup>16</sup>**

*Vom meldenden Arzt zur Verfügung gestellte Informationen:*

Eine 85-jährige Patientin, Gewicht 85 kg, fiel unter einer Dauertherapie mit Haloperidol, täglich drei bis vier Tabletten (ohne Dosisangabe), ins Koma. In der Vergangenheit hatte sie Mirtazapin eingenommen, die Therapie mit Mirtazapin wurde zu einem nicht genannten Zeitpunkt auf Quetiapin (25 mg/d) umgestellt. Die Patientin wurde auf die Intensivstation verlegt und verstarb dort.

Der Arzt gibt an, dass keine Vergiftung vorlag.

**Bemerkungen:**

Es gibt keine Angaben zum zeitlichen Ablauf, zum Reaktionsverlauf, zu Vorerkrankungen, zur Indikation für Haloperidol und Quetiapin, zur Dosierung von Haloperidol und zur Begleitmedikation. Beide Neuroleptika können bekanntermaßen eine Somnolenz auslösen und eine Haloperidol-Überdosierung kann zu einem Koma führen. Ein additiver sedierender Effekt beider Substanzen kann nicht ausgeschlossen werden. Der meldende Arzt gab an, dass keine Vergiftung vorlag. Andere infrage kommende Auslöser eines Komats (z. B. Apoplex, Hypoxie bei Lungenödem, Stoffwechsellentgleisungen, Elektrolytstörungen, Organversagen) sind nach den vorliegenden Daten nicht auszuschließen, da Angaben zum klinischen Zustand der Patientin sowie Labor- und Untersuchungsbefunde gänzlich fehlen.

**WHO-Assessment:** möglich

**Kausalitätsassessment nach Naranjo:** möglich

**Kausalitätsassessment nach Bégaud:** möglich

Insgesamt waren bei der gesamten Stichprobe nach WHO-Assessment sechs Prozent der Arzneimittel-UAW-Kombinationen nicht beurteilbar und 27 Prozent unwahrscheinlich. Nach Naranjo waren 15 Prozent zweifelhaft und nach Bégaud 21 Prozent zweifelhaft und 13 Prozent unwahrscheinlich. Es zeigte sich, dass nicht jede Arzneimittel-UAW-Kombination durch die Entscheidungsalgorithmen nach Naranjo und Bégaud adäquat bewertet werden konnte. Besonders schwierig waren die Bewertungen bei Berichten mit unvollständigen Daten. Nach WHO wurde diesen ein „nicht beurteilbar“ zugeordnet, nach Naranjo jedoch oftmals ein „möglich“ und nach Bégaud ein „zweifelhaft“ (siehe Fallbeispiele 2 und 4). Die tatsächlichen Verhältnisse lassen sich damit nicht abbilden, sodass empfohlen wird, die Bewertungskriterien des WHO-UMC zu verwenden.

Der zeitliche Verlauf stand bei 82 Arzneimitteln in keinem Zusammenhang mit den aufgetretenen Nebenwirkungen, bei zehn Kombinationen ließ sich dies aufgrund fehlender Angaben nicht beurteilen (Tabelle 4). Ein plausibles Reexpositionereignis wurde in keinem Bericht beschrieben, eine plausible Absetzreaktion lag bei 99 Prozent der Arzneimittel-UAW-Kombinationen nicht vor. Bei 22 Kombinationen konnte das Vorliegen anderer möglicher Ursachen nicht beurteilt werden.

Bei jedem vierten verdächtigten Arzneimittel wurde keine Indikation angegeben und es konnte nicht eingeschätzt werden, ob eine Überdosierung vorlag. Bei 18 Prozent der Medikamente waren keine Informationen über die Dosierung verfügbar. In nahezu jedem zweiten Fall fehlten Angaben zur Begleitmedikation und in jedem dritten zu den Begleiterkrankungen. Das Vorliegen einer Kontraindikation konnte bei der Hälfte der verdächtigten Arzneimittel ausgeschlossen werden, jedoch war eine Einschätzung bei

## REFERENZEN

1. Lütkehermölle W et al.: Einführung in die Grundlagen der Pharmakovigilanz (Teil I) – Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2010;1:14-17

2. Stammschulte T et al.: Einführung in die Grundlagen der Pharmakovigilanz (Teil II): Spontanmeldesystem zur Erfassung von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW). Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2010;4:18-26

3. The Uppsala Monitoring Centre. The Use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. <http://who-umc.org/Graphics/24734.pdf>

4. Naranjo CA et al.: A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30(2):239-245

5. Moore N et al.: Adverse drug reaction monitoring: doing it the French way. Lancet. 1985;2(8463):1056-1058

6. Lieber D: Arzneimittelnebenwirkungen: Art, Häufigkeit, Bedeutung, Typisierung, Klassifizierung und Kausalität von Arzneimittelnebenwirkungen. In: Otte A, Nguyen T (Hrsg.): Risiken und Nebenwirkungen von Arzneimitteln. WHL Wissenschaftliche Hochschule Lehr, Lehr 2009

7. Bilke L.: Analyse unerwünschter Arzneimittelereignisse neu zugelassener Medikamente der Jahre 2002–2009. Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades doctor medicinae der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena; <http://d-nb.info/1048558487/34>

8. Keller E.: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Ansätze zur Inzidenzschätzung und Signalgenerierung mit fallbasierten Pharmakovigilanzdaten. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München; [http://edoc.ub.uni-muenchen.de/5207/1/Keller\\_Elena.pdf](http://edoc.ub.uni-muenchen.de/5207/1/Keller_Elena.pdf)

9. BfArM-Fallnummer: DE-BFARM-12061992

10. BfArM-Fallnummer: DE-BFARM-12198628

44 Prozent nicht möglich. In 69 Prozent der Berichte wurde kein Kreatinin-Wert beziehungsweise keine GFR angegeben, obwohl gerade bei hochbetagten Menschen der Beurteilung der Nierenfunktion im Zusammenhang mit einer aufgetretenen Nebenwirkung eine wichtige Bedeutung zukommt. Bei nur 23 Prozent der Arzneimittel-UAW-Kombinationen wurden weitere UAW-relevante Laborparameter angegeben, leider teilweise mit fehlenden oder nicht plausiblen Einheiten.

Um den Verlauf von Diagnostik und Behandlung besser nachvollziehen zu können, wäre die Angabe der Fachrichtung des meldenden beziehungsweise behandelnden Arztes und im Falle von Krankenhausaufenthalten die Angabe der behandelnden Fachdisziplin und Station wie Peripherstation, IMC (Intermediate Care) oder ICU (Intensive Care Unit) wünschenswert. Zudem könnte es sehr hilfreich sein, wenn der Meldende seine differenzialdiagnostischen Überlegungen und die vermutete Kausalkette hinter dem Ereignis in kurzer Form darstellen würde.

## FAZIT

Je vollständiger die Angaben bei einer UAW-Meldung sind, umso zuverlässiger wird die Auswertung, Bewertung und Abschätzung eines Arzneimittelrisikos sein können und damit auch die Anwendbarkeit verschiedener Bewertungsmethoden. Während eine adäquate Fallbeurteilung anhand der WHO-UMC-Kriterien in unserer Stichprobe immer möglich war, war dies bei den Entscheidungsalgorithmen nach Naranjo und Bégaud gerade bei Berichten mit lückenhafter Falldarstellung nicht gewährleistet. Essenziell sind immer der zeitliche und klinische Verlauf des Ereignisses. Um im Rahmen einer Kausalitätsbewertung andere mögliche Ursachen abwägen zu können, sind Informationen zu Begleiterkrankungen und Begleitmedikation sehr hilfreich. Eine positive Reexposition spricht für einen kausalen Zusammenhang zwischen dem angewendeten Arzneimittel und der aufgetretenen Nebenwirkung. Unterstützende Hinweise können auch Laborparameter und der Verlauf einer möglichen Absetzreaktion geben. Unvollständige Daten dürfen aber keinesfalls ein Hinderungsgrund für eine Meldung an das BfArM oder das PEI sein.

11. BfArM-Fallnummer: DE-BFARM-12266406

12. BfArM-Fallnummer: DE-BFARM-12266410

13. BfArM-Fallnummer: DE-BFARM-12284275

14. Endres M et al.: Grenzenscheidungen in der Schlaganfalltherapie. Nervenarzt. 2011;82(8):957-972

15. BfArM-Fallnummer: DE-BFARM-12097621

16. BfArM-Fallnummer: DE-BFARM-12057942

## // Sicherheit der Gentherapie mit ins zelluläre Erbgut integrierenden Vektoren: Risikoeinschätzung durch den In-vitro-Immortalisierungsassay //

U. MODLICH

(Forschungsgruppe für gezielte Genmodifikation in Stammzellen, PEI)

M. ROTHE

(Institut für Experimentelle Hämatologie, Medizinische Hochschule Hannover)

**Die Gentherapie ist eine neue Behandlungsmöglichkeit für viele Erkrankungen, bei denen herkömmliche Therapien versagen. Durch den Transfer von Genen mit Genfähren, sogenannten Vektoren, kann die Funktion von Zellen wiederhergestellt oder es können neuen Zellfunktionen erzeugt werden. Integrierende Vektoren erzielen solche Funktionsänderungen langfristig, weil sie sich im Erbgut der Zellen verankern. Integrierende Vektoren können in seltenen Fällen jedoch auch zu ungewünschten Zellveränderungen und hier sogar zu Krebs führen. Bevor klinische Gentherapiestudien durchgeführt werden, kann das Potenzial von Vektoren für solche Zellveränderungen, d. h. ihre Toxizität, abgeschätzt werden. Dazu wird im Labor der In-vitro-Immortalisierungsassay (IVIM-Assay) genutzt.**

Auch heute noch können eine Reihe von Erkrankungen nur symptomatisch und nicht kurativ behandelt werden. Dazu gehören zum Beispiel angeborene Erkrankungen des blutbildenden Systems oder Stoffwechselerkrankungen, bei denen beispielsweise Leberenzyme fehlen. Hier verspricht die Gentherapie Abhilfe, wenn durch Genübertragung mittels Genfähren, sogenannten Vektoren, die normale Zellfunktion wiederhergestellt werden kann.

Bei der Gentherapie werden Nukleinsäuren durch Vektoren in Körperzellen des Patienten übertragen, sodass die behandelten Zellen dann wieder eine funktionsfähige Variante des der Krankheit zugrunde liegenden defekten Gens besitzen. Bei Verwendung eines sogenannten integrierenden Vektors werden diese Vektoren permanent in das Genom der behandelten Zellen eingebaut. Das ist immer dann notwendig, wenn die Geninformation über die ganze Lebenszeit der Zellen und des Behandelten gebraucht wird, also insbesondere dann, wenn die Funktion langlebiger Zellen wiederhergestellt werden soll. Ein Beispiel hierfür sind die Blutstammzellen, die über die gesamte Lebenszeit eines Menschen die Blutbildung aufrechterhalten. Angeborene Erkrankungen des blutbildenden Systems, die durch den Defekt eines einzelnen Gens begründet sind, sogenannte monogenetische Erkrankungen, können durch die Zugabe einer funktionsfähigen Genkopie, wie sie in Zellen gesunder Menschen vorliegt, ursächlich behandelt, vielleicht sogar geheilt werden. In klinischen Gentherapiestudien zur Behandlung des schweren kombinierten Immundefekts SCID (severe combined immunodeficiency) konnten Kinder durch Übertragung von Blutstammzellen, die durch vektorvermittelten Gentransfer mit einer funktionellen Kopie des Interleukin-2-Rezeptor-Gamma-Kettengens (IL2RG) versehen worden waren, erfolgreich behandelt werden. IL2RG kodiert für die gemeinsame Unterkette verschiedener Zytokinrezeptoren und ihr Fehlen verursacht SCID.

### **GENTRANSFER MIT RETROVIRALEN VEKTOREN**

Für den Gentransfer werden oft von Viren abgeleitete Vektoren verwendet, mit deren Hilfe ein funktionelles Gen in die Zelle eingeschleust wird. Aus dem Genom der Viren wurden zuvor fast alle viralen Erbinformationen entfernt, um Platz für die therapeutischen Gensequenzen zu schaffen. Auf diese Weise wird aus einem vermehrungsfähigen Retrovirus wie dem murinen Leukämievirus (MLV) ein vermehrungsunfähiger retroviraler Vektor. Aus einem Lentivirus wie dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) wird ein lentiviraler Vektor. Von Retroviren abgeleitete retrovirale Vektoren können stabil in das Genom

der Zelle integrieren. Dadurch wird die genetische Information des Vektors auch auf alle Nachkommen der vektorbehandelten Zelle weitergegeben. Die ursprünglich vektorbehandelte Zelle und ihre Nachkommen sind genetisch modifiziert, d. h., sie tragen eine oder mehrere Kopien des Vektors in ihrem Zellgenom. Die Vektoren vermehren sich nicht wie die vermehrungsfähigen Viren, von denen sie abgeleitet wurden, und rufen daher nicht die von diesen bekannten typischen Tumoren oder gar AIDS hervor.

### **INTEGRATION DES VEKTORGENOMS IST NICHT STEUERBAR**

Die Integration des retroviralen Vektors ins Wirtsgenom ist zufällig und kann bisher nicht beeinflusst werden. Retrovirale Vektoren bevorzugen wie ihre viralen Vorfahren dabei Bereiche im Genom, die transkriptionell aktiv sind. Transkription ist die Umschreibung eines Gens in eine Boten-RNA; die Boten-RNA wird bei der Translation in ein auf dem Gen kodiertes Eiweiß übersetzt. Wo Gene gerade transkribiert werden, werden retrovirale Vektoren bevorzugt im Zellgenom integriert. Bei Viren dient diese Strategie dazu, dass die Virusgenome schnell von der Zelle umgeschrieben werden, sodass sich neue Viren bilden und nach Zellaustritt und Infektion neuer Zellen vermehren können. Allerdings schleusen retrovirale Vektoren neben ihren genkodierenden auch die Transkription regulierende Sequenzen ins Zellgenom ein. Das sind zum Beispiel Promotoren, die die Transkription ermöglichen, Enhancer, die die Transkription weiter verstärken, oder auch Spleißsignale, die ein Herausschneiden bestimmter Gensequenzen aus der Boten-RNA bewirken.

Aufgrund der Promotor-, Enhancer- und Spleißsignale eines ins Zellgenom integrierten Vektors kann auch die Expression von zellulären Genen grundlegend beeinflusst bzw. gestört werden. Dieser Vorgang wird Insertionsmutagenese genannt. Dabei ist eine Vektorintegration in Promotorbereiche eines Zellgens besonders störend. Hier kooperiert unter Umständen der Promotor des Vektors mit dem Promotor des Zellgens, d. h., die transkriptionelle Aktivität des zellulären Gens wird dereguliert und stark erhöht. Das Ergebnis ist eine verstärkte Zellgenexpression, die zu vermehrter Bildung des von dem Zellgen kodierten Zellproteins führt. Die verstärkte Transkription bestimmter Zellgene, der sogenannten Proto-Onkogene, kann zur Entartung der vormals normalen Zelle hin zu einer Krebszelle führen. Diese und andere toxische Effekte einer Vektorintegration im Genom werden auch als Genotoxizität bezeichnet.

Durch Insertionsmutagenese induzierte Leukämien, d. h. die Entartung von Blutzellen aufgrund der Integration retroviraler Vektoren, wurden bei einem Teil der Kinder beobachtet, die in Gentherapiestudien zur Behandlung der X-chromosomalen SCID, der septischen Granulomatose und des Wiskott-Aldrich-Syndroms vektortragende autologe Blutstammzellen erhalten hatten.<sup>1-5</sup> In allen Fällen konnte nachgewiesen werden, dass die Vektorintegration zur veränderten Expression bestimmter zellulärer Gene geführt hatte. Dabei waren Gene betroffen, deren Beteiligung an der Entstehung von spontanen, d. h. nicht durch Vektorintegration auftretenden Leukämien bereits bekannt war.

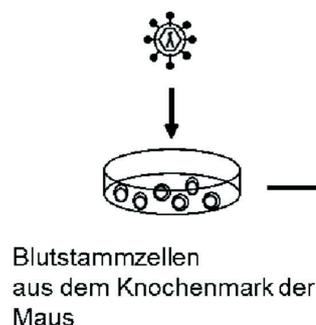
Wichtig wäre es, vor dem Beginn einer Behandlung besser einschätzen zu können, wie hoch das Risiko der Zellentartung durch bestimmte retro- oder lentivirale Vektoren ist. Noch besser wäre es, man könnte sie sicher ausschließen.

Nur etwa 1,5 Prozent des Erbguts menschlicher Zellen umfassen die etwa 25.000 bekannten menschlichen Gene. Für die Gentherapie bedeutet dies, dass nicht alle Integrationen in oder nahe von Genen stattfinden. Allerdings ist wenig darüber bekannt, welche Funktionen der restliche Bereich eines Zellgenoms ausübt. Wahrscheinlich gibt es weitere regulatorische Funktionen, die bis heute noch nicht bekannt sind. Ob die Integration in andere nicht kodierende Bereiche negative Effekte haben könnte, ist derzeit schwer einzuschätzen.

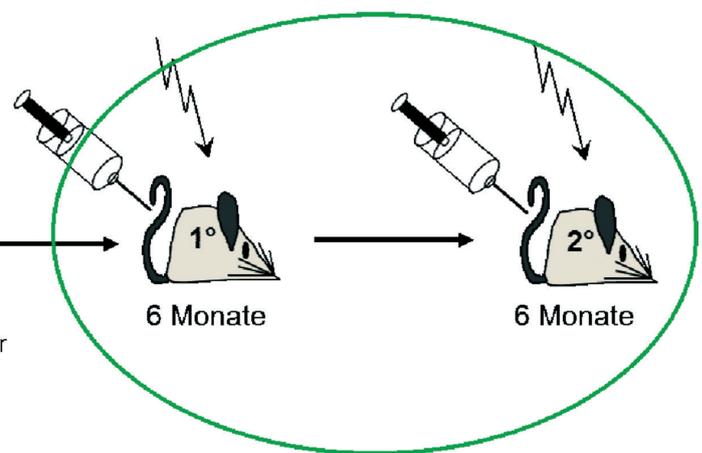
## PRÄKLINISCHE MAUSMODELLE ZUM NACHWEIS INSERTIONSMUTAGENESE-BEDINGTER NEBENWIRKUNGEN DER GENTHERAPIE

In experimentellen Ansätzen können Mäuse ähnlich wie Patienten einer Gentherapie unterzogen und das Auftreten von Symptomen bzw. die Entstehung von Leukämie überwacht werden. Leukämien entstehen durch zu Krebszellen transformierte Blutzellen. Im Experiment werden Blutstammzellen aus dem Knochenmark von Spendermäusen isoliert, *in vitro* mit retroviralen Vektoren modifiziert (transduziert) und in konditionierte Empfängermäuse transplantiert (Abbildung 1).

### Genmodifikation mit retroviralen Vektoren



### Gibt es Anzeichen für Leukämie?



**Abbildung 1:**

#### Serielle Transplantation von genmodifizierten Blutstammzellen im Mausmodell

Um das Auftreten von Leukämien untersuchen zu können, bedarf es einer Beobachtungszeit der transplantierten Mäuse von mindesten sechs Monaten und serieller Transplantationen.

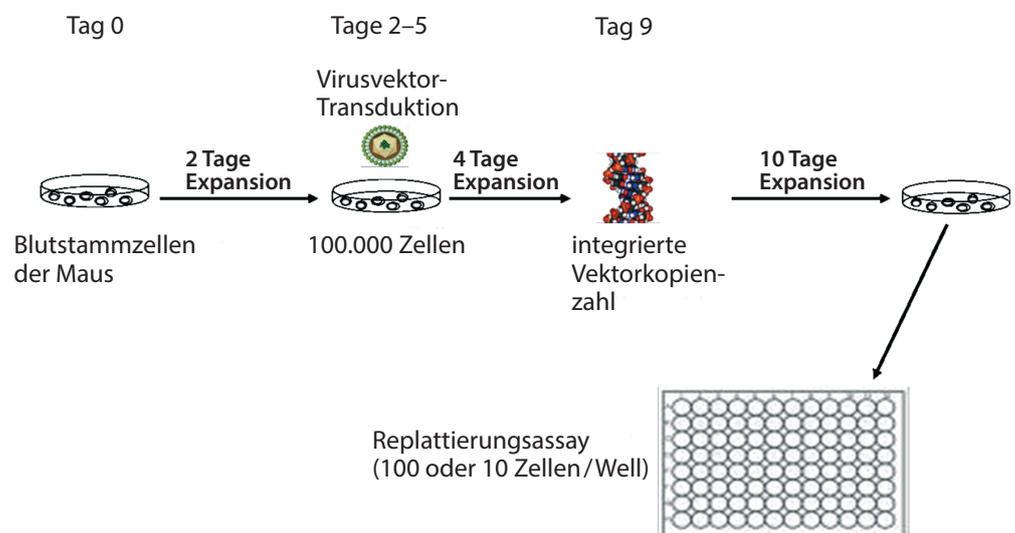
Insertionsmutagenese-induzierte Leukämien treten bei Verwendung eines klassischen gammaretroviralen Vektors mit viralen Enhancern/Promotoren, wie er in klinischen Gentherapiestudien verwendet wurde, im Mausmodell mit einer Häufigkeit von einer in fünf Millionen transplantierten, modifizierten Stammzellen auf.<sup>6</sup> Einer Maus werden etwa 500.000 Blutstammzellen transplantiert. Dies bedeutet, dass bei jeder zehnten Maus eine Leukämie induziert wird. Sollte mehr als eine Vektorintegration in einer Zelle vorliegen, können die Mutationen miteinander kooperieren, d. h., die Expression verschiedener Proto-Onkogene werden durch unterschiedliche Vektorintegrationen aktiviert.<sup>7</sup>

Durch solche Koaktivierungen können auch Gene, die allein keine Zelltransformation auslösen können, eine Leukämie induzieren. In Übereinstimmung mit dieser Hypothese lässt sich im Mausmodell ein Auswachsen von Zellklonen mit überlegenen Wachstumseigenschaften finden, also „fittere“ Klone, ohne dass es zu einer Leukämie kommen muss. Dieses Phänomen wird klonale Dominanz genannt.<sup>8</sup> Welche Prozesse zur vollständigen Transformation eines dominanten Zellklones notwendig sind, ist bisher nicht genauer aufgeklärt. Im Prinzip wird angenommen, dass auch Leukämien in der Gentherapie dem sogenannten „multiple hit“-Konzept der Transformation folgen, wonach eine Mutation allein nicht ausreicht. Vielleicht liegen bereits Mutationen in Blutstammzellen vor, bevor der Gentransfer vorgenommen wurde?

## UNTERSUCHUNG VON INSERTIONELLER MUTAGENESE IN DER ZELLKULTUR

Um die Sicherheit verschiedener Gentherapievektoren zu beurteilen, müssten große Gruppen „gentherapierter“ Mäuse miteinander verglichen werden, um signifikante Unterschiede in der Anzahl von auftretenden Leukämien zu identifizieren. Die Verwendung eines In-vitro-Assays als Ersatz der In-vivo-Mausexperimente ist daher wünschenswert.

Blutstammzellen können zwar aus der Maus isoliert und in Kultur genommen werden, nicht alle Zellen überleben jedoch diese Behandlung, insbesondere nicht Blutstammzellen. Diese beginnen sofort nach dem Verlassen des Knochenmarks zu differenzieren. Enddifferenzierte Blutzellen wie Makrophagen und Granulozyten teilen sich nicht mehr, transformierte Zellen hingegen schon. Dies führte zu der Idee des In-vitro-Immortalisierungsassays (IVIM) (Abbildung 2).



**Abbildung 2: Der In-vitro-Immortalisierungs (IVIM)-Assay**

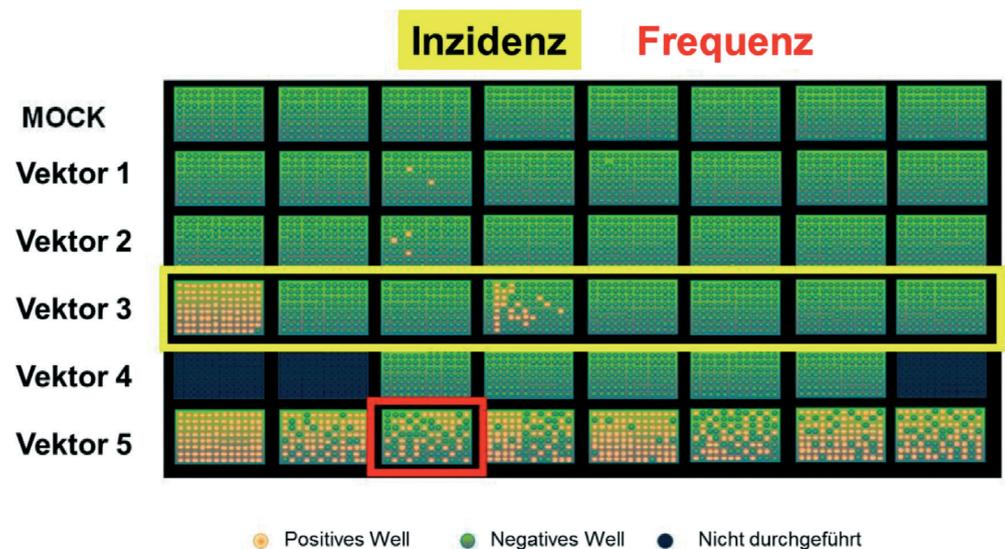
Für den IVIM-Assay werden Blutstammzellen aus dem Knochenmark von Wildtypmäusen gewonnen. Nach zweitägiger In-vitro-Expansion der Zellen in zytokinhalten Medien werden die Zellen mit retroviralen Vektoren transduziert (100.000 Zellen/Transduktion). Danach werden die Zellen zwei Wochen in serumhaltigem Medium mit Interleukin 3 (IL3) und Stammzellfaktor (SCF) expandiert. Dadurch wird die Differenzierung zu Makrophagen angeregt, die sich in vitro nicht weiter teilen können. Nun werden 100 oder 10 Zellen pro Well auf eine Multiwellplatte plattiert und das Wachstum für weitere zwei Wochen beobachtet. Nur die Wells, die insertionelle Mutanten enthalten, zeigen nach zwei Wochen Zellwachstum. Da die Anzahl immortalisierter Mutanten auch von der Menge der integrierten Vektorgenome abhängt, wird vier Tage nach der Transduktion die mittlere Vektorkopienzahl bestimmt (quantitative PCR auf genomischer DNA der transduzierten Kultur) und die Immortalisierungsfrequenz auf die Anzahl integrierter Vektoren bezogen.

Quelle: modifiziert nach<sup>7</sup>

## IVIM-ASSAY ZUR BESTIMMUNG DES RISIKOS EINER INSERTIONELLEN MUTAGENESE

Vektorintegrationen in genau der gleichen Stelle im Genom kommen so gut wie nicht vor. Wird dieselbe Integrationsstelle in unterschiedlichen Zellen nachgewiesen, kann daher davon ausgegangen werden, dass sie Tochterzellen einer einzelnen Mutterzelle, also klonal sind. Untersucht man die Klone

verschiedener Wells einer Testplatte, findet man meist dieselbe Insertionsstelle; somit sind alle Klone „Töchter“ einer initial mit einem Vektor modifizierten (transduzierten) Blutstammzelle. Pro Transduktion im IVIM-Assay (pro 100.000 transduzierte Zellen) wächst also meist nur ein Zellklon aus. Durch Mehrfachbestimmungen kann nun die Inzidenz der Immortalisierung vermessen werden. Aber auch das Wachstum der Klone kann unterschiedlich sein und somit kommt es in einer unterschiedlichen Anzahl von Wells zu Zellwachstum. Diese Beobachtung wird als Replattierungsfrequenz bezeichnet. Sowohl die Inzidenz als auch die Replattierungsfrequenz sind abhängig vom verwendeten Vektor (Abbildung 3).



**Abbildung 3: Beispiel eines IVIM-Assay-Ergebnisses**

In diesem Versuch wurden fünf Vektoren miteinander verglichen. Insgesamt wurden acht unabhängige Transduktionen vorgenommen, die auf je einer Platte ausgesät wurden. Zwei Wochen nach Plattierung zeigen die nicht transduzierten Negativkontrollzellen (Mock) kein Wachstum. Vektor 5 hat die meisten Klone produziert, nämlich auf jeder Platte, also nach jeder Transduktion/Assay (8/8, Inzidenz 100%) und mit vielen Klonen (hohe Replattierungsfrequenz). Vektor 3 produzierte nur in 2/8 (Inzidenz 25%) Assays Klone, allerdings mit höherer Frequenz als die Vektoren 1 und 2, bei denen nur je auf einer Platte ganz wenige Klone zu detektieren waren (nämlich 2 und 3 Klone). Vektor 4 war immer negativ. Über die positiven Wells kann durch die Poissonverteilung die Replattierungsfrequenz errechnet werden.

Das Beispiel in Abbildung 3 zeigt, dass nicht alle Vektoren zur Immortalisierung führen und auch Zellklone mit unterschiedlicher Replattierungsfrequenz erzeugen. Dies bedeutet, dass manche Vektoren wahrscheinlich nicht zur Transformation in Patientenzellen führen und somit keine Leukämien induzieren werden. Woran liegt das? Und kann man einen Vektor so gestalten, dass er im IVIM-Assay keine immortalisierten Klone produziert? Von Vektoren, die im IVIM-Assay negativ getestet werden, ist zu erwarten, dass sie auch im Patienten sicherer sind.

### ENHANCER IM VEKTOR FÜR IMMORTALISIERUNG IM IVIM-ASSAY VERANTWORTLICH

Um besser zu verstehen, wie insertionelle Mutanten entstehen, wurden Vektoren mit unterschiedlichem Vektoraufbau getestet. Da es bei den meisten Leukämiefällen in klinischen Gentherapiestudien zur Hochregulierung der Expression von Proto-Onkogenen gekommen war, standen besonders die Enhan-

**Tabelle:**  
**Aktuelle (offene) Gentherapiestudien seit 2011 in der Übersicht, bei denen der IVIM-Assay für die präklinische Sicherheitstestung angewendet wurde**

Quelle: modifiziert nach<sup>9</sup>

cer und Promotoren der Vektoren unter Verdacht, die sich in den sogenannten viralen Long Terminal Repeats (LTRs) befinden. Durch Deletion der Enhancer/Promotoren aus den viralen Long Terminal Repeats, die einen Retrovirus auf beiden Seiten flankieren, wurden die am stärksten aktivierenden regulatorischen Sequenzen aus dem Vektor entfernt (sogenannte selbst-inaktivierende Vektoren, SIN-Vektoren). Vektoren ohne diese Sequenzen immortalisieren im IVIM-Assay nicht mehr. Allerdings können solche Vektoren auch nicht mehr für die Gentherapie verwendet werden, da ein Promoter für die Expression des therapeutischen Gens unabdingbar ist. Jedoch können zelluläre Promotoren in die Vektoren eingesetzt werden, die von Natur aus weniger stark aktivierend sind als virale Promotoren. Im IVIM-Assay lässt sich die Stärke der Aktivierung vermessen und miteinander vergleichen.

Die meisten retroviralen Vektoren für die Gentherapie der Zukunft enthalten keine viralen Enhancer/Promotor-Sequenzen mehr, sondern zelluläre Promotoren. Diese müssen auf der einen Seite ausreichend stark sein, um die notwendige Menge des therapeutischen Gens zur transkribieren, die für die Behandlung der Erkrankung notwendig ist. Auf der anderen Seite muss die Wirkung des Promotors insofern begrenzt sein, als dadurch keine zellulären Onkogene aktiviert werden dürfen. Ihr Transformationspotenzial wird u. a. anhand der Ergebnisse im IVIM-Assay beurteilt (Tabelle). Ergebnisse des IVIM-Assays werden sowohl vom Paul-Ehrlich-Institut, der EMA (European Medicines Agency) als auch der FDA (Food and Drug Administration) und TGA (australische Therapeutic Goods Administration) zur präklinischen Evaluation der Gentherapiesicherheit als nützliche Information betrachtet.

Erkrankung	Wiskott-Aldrich-Syndrom	Septische Granulomatose	Septische Granulomatose	ADA-SCID	X-SCID	X-SCID
Vektor	SIN-LV	SIN-LV	SIN-RV	SIN-LV	SIN-RV	SIN-LV
Trial-Nummer	NCT01515462 NCT01410825 NCT01347242 NCT01347346	NCT01855685	NCT01906541	NCT01852071	NCT01175239 NCT01410019	NCT01306019
Sicherheitsprofile im Mausmodell in vivo	keine vektorinduzierten Tumoren					
Referenz	Marangoni 2009; <sup>10</sup> Scaramuzza 2013; <sup>11</sup>	Santilli 2011; <sup>12</sup> Rothe, unpublished	Stein 2013; <sup>13</sup>	Carbonaro 2013; <sup>14</sup>	Hacein-Bey-Abina and Pai, unpublished	Zhou 2013; <sup>15</sup> Huston 2011; <sup>16</sup>
Sicherheitsprofile im IVIM-Assay	keine Klone	reduzierte Anzahl Klone	reduzierte Anzahl Klone	keine Klone	reduzierte Anzahl Klone	keine Klone
Referenz	Modlich 2009; <sup>16</sup>	Rothe, unpublished	Stein 2013; <sup>13</sup>	Carbonaro 2013; <sup>14</sup>	Modlich et al., unpublished	Zhou 2013; <sup>15</sup>

## DER IVIM-ASSAY ALS PRÄKLINISCHER SICHERHEITSSASSAY FÜR DIE GENTHERAPIE

Der IVIM-Assay erlaubt den Vergleich des genotoxischen Potenzials integrierender Gentherapievektoren. Im Vergleich zu Mausexperimenten ist er schnell, relativ unaufwendig und liefert quantitative Ergebnisse. Allerdings kann der IVIM-Assay nur Enhancer-vermittelte Genaktivierungen vermessen. Mutagene Ereignisse, die durch den Verlust von Genexpression bedingt sein können, können derzeit im IVIM-Assay nicht sichtbar gemacht werden. In aktuellen Forschungsarbeiten im Paul-Ehrlich-Institut wird untersucht, wie ein Assay aufgebaut sein müsste, um auch solche Ereignisse sichtbar zu machen.

Der IVIM-Assay erfüllt die 3R-Kriterien einer Tierversuchersatzmethode, da sich durch ihn die Zahl der benötigten Versuchstiere drastisch senken (Reduction) und das Leiden der Tiere, die für die Assays verwendet werden (Spender der Blutstammzellen werden getötet) auf ein Minimum beschränken lässt (Refinement). Der IVIM-Assay ist zwar noch auf eine geringe Anzahl von Versuchstieren angewiesen, ersetzt jedoch unter Umständen die aufwendigen Langzeitversuche mit einer Vielzahl an Tieren (Replacement). Die Entwickler des IVIM-Assays – Prof. Dr. Christopher Baum, Dr. Ute Modlich, Sabine Knöß, Medizinische Hochschule Hannover – wurden dafür von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) mit dem Ursula-Händel-Tierschutzpreis 2009 ausgezeichnet.

### REFERENZEN

- Ott MG et al.: Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1-EVI1, PRDM16 or SETBP1. *Nat Med.* 2006;12(4):401-409
- Hacein-Bey-Abina S et al.: Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. *J Clin Invest.* 2008;118(9):3132-3142
- Hacein-Bey-Abina S et al.: LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science.* 2003;302(5644):415-419
- Howe SJ et al.: Insertional mutagenesis combined with acquired somatic mutations causes leukemogenesis following gene therapy of SCID-X1 patients. *J Clin Invest.* 2008;118(9):3143-3150
- Braun CJ et al.: Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome--long-term efficacy and genotoxicity. *Sci Transl Med.* 2014;6(227):227ra33
- Baum C et al.: Concise review: managing genotoxicity in the therapeutic modification of stem cells. *Stem Cells.* 2011;29(10):1479-1484
- Modlich U et al.: Cell-culture assays reveal the importance of retroviral vector design for insertional genotoxicity. *Blood.* 2006;108(8):2545-2553
- Kustikova O et al.: Clonal dominance of hematopoietic stem cells triggered by retroviral gene marking. *Science.* 2005;308(5725):1171-1174
- Rothe M et al.: Safety of gene therapy: new insights to a puzzling case. *Curr Gene Ther.* 2014;14(6):429-436
- Marangoni F et al.: Evidence for long-term efficacy and safety of gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome in preclinical models. *Mol Ther.* 2009;17(6):1073-1082
- Scaramuzza S et al.: Preclinical safety and efficacy of human CD34(+) cells transduced with lentiviral vector for the treatment of Wiskott-Aldrich syndrome. *Mol Ther.* 2013;21(1):175-184
- Santilli G et al.: Biochemical correction of X-CGD by a novel chimeric promoter regulating high levels of transgene expression in myeloid cells. *Mol Ther.* 2011;19(1):122-132
- Stein S et al.: From bench to bedside: preclinical evaluation of a self-inactivating gammaretroviral vector for the gene therapy of X-linked chronic granulomatous disease. *Hum Gene Ther Clin Dev.* 2013;24(2):86-98
- Carbonaro DA et al.: Preclinical demonstration of lentiviral vector-mediated correction of immunological and metabolic abnormalities in models of adenosine deaminase deficiency. *Mol Ther.* 2014;22(3):607-622
- Zhou S et al.: Mouse transplant models for evaluating the oncogenic risk of a self-inactivating XSCID lentiviral vector. *PLoS One.* 2013;8(4):e62333

### PRAC BEWERTET NEUE STUDIENDATEN ZUR INHIBITORENTWICKLUNG BEI PATIENTEN MIT HÄMOPHILIE A

Der Pharmakovigilanzausschuss für Risikobewertung (PRAC) hat die Ergebnisse von zwei kürzlich veröffentlichten Studien aus Frankreich<sup>1</sup> und Großbritannien<sup>2</sup> diskutiert, die im Wesentlichen die Ergebnisse einer früheren Multicenterstudie<sup>3</sup> bestätigen. Sie weisen darauf hin, dass Kogenate Bayer/Helixate NexGen mit einem höheren Risiko für die Entwicklung von Inhibitoren bei bisher unbehandelten Patienten (PUPs, previously untreated patients) mit Hämophilie A assoziiert sein könnte als ein anderer rekombinanter Faktor VIII.

Vor dem Hintergrund der neuen Daten wird der PRAC seine vormalige Bewertung überprüfen.

1. Calvez T et al.: Blood. 2014;pii: blood-2014-07-586347

2. Collins PW et al.: Blood. 2014;pii: blood-2014-07-580498

3. Gouw SC et al.: N Engl J Med. 2013; 368:231-239

### MARKOLEPSIE UND A/H1N1-2009/2010-PANDEMIEIMPfung

In Kanada wurde während der 2009/2010-Influenzapandemie ein AS03-adjuvantierter monovalenter inaktivierter Spaltimpfstoff eingesetzt, der sich durch die Herstellung des Antigens von dem in Europa eingesetzten Pandemrix® unterschied. Für Pandemrix® war eine Assoziation zwischen Narkolepsie und Impfung in mehreren Ländern insbesondere für Kinder und Jugendliche gezeigt worden.

Eine retrospektive Kohortenstudie<sup>1</sup> in Quebec ergab ein geringfügig erhöhtes Risiko mit einem zusätzlichen Fall einer Narkolepsie innerhalb von 16 Wochen nach Impfung pro einer Million Impfstoffdosen. Dieses leicht erhöhte Risiko ergab sich hauptsächlich bei Personen, die jünger als 20 Jahre alt waren. In einer zusätzlich durchgeführten Fall-Kontroll-Studie und in einer Self Controlled Case Series (SCCS) wurden keine Hinweise für ein erhöhtes Risiko gefunden. Wegen der kleinen Fallzahl von nur 24 Narkolepsiefällen, die in der Studie berücksichtigt wurden, ist das Ergebnis mit Vorsicht zu interpretieren. Es kann jedoch geschlossen werden, dass das Ausmaß der Assoziation zwischen einem anderen AS03-adjuvantierten A/H1N1-Spaltimpfstoff und der Entstehung einer Narkolepsie in Quebec offenbar deutlich geringer ist als die Assoziation zwischen Pandemrix® und Narkolepsie in einigen europäischen Ländern (Übersicht unter 2). Die Studie in Quebec wurde vom Zulassungsinhaber von Arepanrix® gesponsert. In den USA, wo während der Pandemie ausschließlich mit nicht adjuvantierten monovalenten A/H1N1-Impfstoffen geimpft worden war, wurde bislang kein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Narkolepsie gefunden.<sup>3</sup>

1. Montplaisir J et al.: Plos one. 2014;9(9): e108489

2. PEI: <http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/narkolepsie/narkolepsie-studien-europa.html>

3. Duffy J et al.: Neurology. 2014;83(20):1823-1830

### BERICHT ÜBER TÖDLICHEN FALL EINER PROGRESSIVEN MULTIFOKALEN LEUKENZEPHALOPATHIE (PML) NACH MEHRJÄHRIGER THERAPIE MIT TECFIDERA® (DIMETHYLFUMARAT)

Auf Antrag des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz PRAC der EMA einen tödlichen Fall einer progressiven multifokalen Leukoencephalopathie (PML) diskutiert, welche bei einer über einen Zeitraum von viereinhalb Jahren mit Tecfidera® (Dimethylfumarat) behandelten Patientin aufgetreten war. PML ist eine seltene virale Infektion des Gehirns mit dem John-Cunningham-Virus (JCV) mit Symptomen, die einem MS-Schub ähneln können. Tecfidera® ist ein Arzneimittel zur Behandlung der schubförmig remittierenden

Multiplen Sklerose (MS). Es handelt sich um den ersten Fall einer PML im Zusammenhang mit der Anwendung von Tecfidera®. In den kontrollierten klinischen Studien zur Zulassung von Tecfidera® (2.898 Patienten bei circa 6.225 Patientenjahren) trat kein Fall von PML auf. Der Todesfall trat nach Langzeitbehandlung mit dem Arzneimittel bei einer Patientin mit schwerer lang andauernder Lymphopenie (<500/µl), bei allerdings normalen Leukozytenzahlen (>3.000/µl), auf. Lymphopenie ist eine bekannte mögliche Nebenwirkung von Tecfidera®. Ein großes Blutbild, einschließlich der Lymphozytenzahl, sollte engmaschig und,

wenn klinisch indiziert, in engen Zeitabständen kontrolliert werden. Patienten, die mit Tecfidera® behandelt werden und die eine Lymphopenie zeigen, sollten sorgfältig und häufig auf neue Anzeichen neurologischer Funktionsstörungen (z. B. Gedächtnisstörungen beeinträchtigt kognitives Denken, Sinnesstörungen, zunehmende Fatigue, Trägheit, Antriebslosigkeit) hin überwacht werden. Im Falle einer vermuteten PML sollte Tecfidera® sofort abgesetzt werden.

Das Ausmaß der Änderung der Fachinformation wird zurzeit auf europäischer Ebene umfassend diskutiert.

# AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

## 12.12.2014 VALPROAT UND VERWANDTE SUBSTANZEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL: RISIKO FÜR ANOMALIEN DES NEUGEBORENEN

Die Zulassungsinhaber von Valproat und verwandte Substanzen enthaltenden Arzneimitteln informieren in einem Rote-Hand-Brief, dass bei Kindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, ein hohes Risiko für schwerwiegende Entwicklungsstörungen (in bis zu 30–40 % der Fälle) und/oder angeborene Missbildungen (in ca. 10 % der Fälle) besteht. Valproat sollte bei weiblichen Jugendlichen und Frauen im gebärfähigen Alter nur noch zur Behandlung von manischen Episoden bei bipolaren Störungen und zur Behandlung von Epilepsien angewendet werden, falls andere Arzneimittel nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden. Als Teil der auf europäischer Ebene von der Koordinierungsgruppe (CMDh) verabschiedeten Risikominimierungsmaßnahmen werden für Ärzte und Patientinnen Schulungsmaterialien und ein Formular zur Bestätigung über die Risikoaufklärung bereitgestellt.

[LINK](#)  
ZUM BEITRAG

## 11.12.2014 PROCORALAN® (IVABRADIN): NEUE KONTRAINDIKATION UND EMPFEHLUNGEN ZUR RISIKOMINIMIERUNG VON KARDIOVASKULÄREN EREIGNISSEN UND SCHWEREN BRADYKARDIEN

Die Firma Servier Deutschland GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief, dass die gleichzeitige Anwendung von Ivabradin mit Verapamil oder Diltiazem nun kontraindiziert ist. Bei der symptomatischen Behandlung von Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris sollte eine Ivabradinbehandlung nur begonnen werden, wenn die Ruheherzfrequenz des Patienten größer oder gleich 70 Schläge pro Minute ist.

[LINK](#)  
ZUM BEITRAG

## 09.12.2014 ARZNEIMITTELZULASSUNGEN UNTER VERWENDUNG VON STUDIEN DER FIRMA GVK BIOSCIENCES IN INDIEN: RUHEN DER ZULASSUNGEN

Das BfArM ordnet mit Bescheid vom 08.12.2014 das Ruhen verschiedener Arzneimittelzulassungen an, deren Grundlage eine klinische Studie der Firma GVK Biosciences in Indien war. Die Studien dieser Firma sind aufgrund schwerwiegender Mängel in der Guten klinischen Praxis (GCP) als nicht mehr valide anzusehen. Die Arzneimittel, für die das Ruhen der Zulassung angeordnet wurde, verlieren mit Zugang des Ruhensbescheides ihre Verkehrsfähigkeit. Mit einem Feststellungsbescheid wurden auch die Zulassungen erfasst, die gelöscht sind, aber noch abverkauft werden durften. Diese Arzneimittel sind ebenfalls nicht mehr verkehrsfähig. Dem BfArM liegen keine Hinweise auf eine Gefährdung der Patientensicherheit vor. Ein Rückruf der betroffenen Arzneimittel auf Patientenebene ist nicht vorgesehen.

[LINK](#)  
ZUM BEITRAG

[LINK](#)  
ZUM BEITRAG

[LINK](#)  
ZUM BEITRAG

## 04.12.2014 GRIPPE-IMPfstoff FLUAD®: KEIN URSÄCHLICHER ZUSAMMENHANG ZU TODESFÄLLEN IN ITALIEN

In einer Pressemitteilung vom 03.12.2014 informiert die Europäische Arzneimittelagentur EMA über die Bewertung durch den Pharmakovigilanz-Ausschuss für Risikobewertung (PRAC): Der PRAC ist zu dem Schluss gekommen, dass zwischen der Impfung mit dem von Novartis hergestellten Grippe-Impfstoff Fluvad® und den in Italien gemeldeten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen einschließlich solchen mit tödlichem Ausgang kein ursächlicher Zusammenhang nachgewiesen werden kann. Die Meldungen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit Fluvad® hatten die italienische Arzneimittel-Zulassungsbehörde (AIFA) am 27. November 2014 dazu veranlasst, als Vorsichtsmaßnahme zwei Chargen Fluvad® vorläufig vom Markt zu nehmen.

[LINK](#)  
ZUM BEITRAG

## 01.12.2014 INFORMATION ZU RENIN-ANGIOTENSIN-SYSTEM BEEINFLUSSENDEN ARZNEIMITTELN

Das BfArM hat mit Bescheid vom 31. Oktober 2014 den Durchführungsbeschluss der EU-Kommission C(2014) 6371 umgesetzt. Der PRAC hatte im Risikobewertungsverfahren zu Renin-Angiotensin-System (RAS) beeinflussenden Arzneimitteln festgestellt, dass eine Therapie mit dualer Blockade des RAS durch die kombinierte Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren im Vergleich zur jeweiligen Monotherapie das Risiko für Nebenwirkungen wie Hyperkaliämie, Hypotonie und Abnahme der Nierenfunktion erhöht. Neben Indikationseinschränkungen (u. a. bei Patienten mit diabetischer Nephropathie) und der Einführung von Warnhinweisen empfiehlt der PRAC Patienten unter Behandlung mit einer dualen RAS-Blockade, beim nächsten vorgesehenen Termin mit ihrem behandelnden Arzt die Therapie zu besprechen.

[LINK](#)  
ZUM BEITRAG

[LINK](#)  
ZUM BEITRAG

## AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

### 28.11.2014 BROMOCRIPTINHALTIGE ARZNEIMITTEL: UMSETZUNG DES DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSSES DER EU-KOMMISSION

Das BfArM hat mit Bescheid vom 27.11.2014 den Durchführungsbeschluss der EU-Kommission vom 30.10.2014 C (2014) 8296 umgesetzt. Demnach sind die Gebrauchs- und Fachinformationen oraler bromocriptinhaltiger Arzneimittel zur Verhinderung oder Unterdrückung der Milchproduktion zu ändern. Arzneimittel in der o.g. Indikation (in Dosierungen bis 2,5 mg) sollen nur aus medizinisch zwingenden Gründen und nicht routinemäßig zur Verhinderung oder Unterdrückung der Milchproduktion angewandt werden. Die Anwendung ist kontraindiziert bei Frauen mit unkontrollierter Hypertonie, Hypertonie während der Schwangerschaft (einschließlich Eklampsie und Prä-Eklampsie) sowie nach der Geburt oder im Wochenbett, KHK oder anderen schweren kardiovaskulären Erkrankungen oder schweren psychiatrischen Erkrankungen. Der Blutdruck sollte stets kontrolliert und die Therapie bei den ersten Anzeichen eines Blutdruckanstiegs abgebrochen werden.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

### 28.11.2014 ELIGARD® (LEUPRORELINACETAT-DEPOTINJEKTION): RISIKO MANGELNDER WIRKSAMKEIT AUFGRUND VON UNKORREKTEN REKONSTITUTIONS- UND VERABREICHUNGSVERFAHREN

Die Firma Astellas Pharma GmbH informiert in einem Informationsbrief über eine mögliche mangelnde klinische Wirksamkeit, die bei einer unkorrekten Rekonstitution (Überführung in die anwendungsfähige Form unmittelbar vor der Anwendung) des Produktes auftreten kann. Es ist wichtig, sich vor der Anwendung des Produktes mit den Anweisungen zum korrekten Vorgehen bei der Rekonstitution und Verabreichung vertraut zu machen und diese zu befolgen.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

### 26.11.2014 ARZNEIMITTELFÄLSCHUNGEN IN SPANIEN

Die spanische Zulassungsbehörde Agencia Espanola de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) hat am 18.11.2014 über erste Erkenntnisse zu illegal gehandelten Arzneimitteln spanischen Ursprungs informiert. Derzeit ist noch unklar, welche Arzneimittel konkret betroffen sind. Nach Angaben der AEMPS sind bisher keine Manipulationen von illegal gehandelten Arzneimitteln bekannt geworden. Die illegal gehandelten Arzneimittel sollen über den Parallelhandel auch nach Deutschland gelangt sein. Es kann noch nicht abgeschätzt werden, in welchem Ausmaß dies geschehen ist. Rein vorsorglich weisen das PEI und das BfArM die Anwender dennoch darauf hin, bei Arzneimitteln spanischen Ursprungs auf mögliche Manipulationen zu achten und Verdachtsfälle zu melden.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

### 25.11.2014 FENISTIL® 1 MG/ML INJEKTIONS-LÖSUNG (DIMETINDENMALEAT): QUALITÄTSMANGEL; RÜCKRUF ZWEIER CHARGEN

Die Firma Novartis Consumer Health GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief über den Rückruf der Chargen 11027154 und 11045012 für das Arzneimittel Fenistil® 1 mg/ml Injektionslösung, da die Brechampullen dieser beiden Chargen teilweise eine Undichtigkeit an der Sollbruchstelle aufweisen. Der Inhalt tritt an dieser Stelle geringfügig aus und kristallisiert.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

### 22.11.2014 STELARA® (USTEKINUMAB): AUFTRETEN VON ERYTHRODERMIE UND EXFOLIATION DER HAUT

Janssen-Cilag GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief darüber, dass während der Behandlung mit Ustekinumab bei Patienten mit Psoriasis selten über das Auftreten einer exfoliativen Dermatitis berichtet wurde. Exfoliation der Haut ohne weitere Symptome einer exfoliativen Dermatitis wurde ebenfalls beschrieben. Während der Therapie mit Ustekinumab sollen auf Symptome einer exfoliativen Dermatitis, wie zum Beispiel stärkere Rötung und Schälern der Haut über eine größere Fläche des Körpers, geachtet werden. Wenn entsprechende Symptome auftreten, muss unverzüglich eine angemessene Therapie eingeleitet werden. Die Therapie mit Ustekinumab sollte beendet werden, wenn vermutet wird, dass die Symptome durch eine Arzneimittelreaktion bedingt sind.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

Mehr zu Risikoinformationen sowie aktuelle Veröffentlichungen aus dem Bundesanzeiger finden Sie auf den Seiten zu Risikoinformationen der beiden Bundesinstitute:

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

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