

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 2 | Juni 2015

ARZNEIMITTEL IM BLICK

| | |
|--|----|
| Der vergessene Rest – Totvolumina bei Kurzinfusionen | 03 |
| Modifikation der Kontraindikationen und Warnhinweise bei Metformin | 10 |
| Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen unter intravenöser Therapie mit monoklonalen Antikörpern | 15 |

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

| | |
|--|----|
| Das Europäische Register klinischer Prüfungen (EU-CTR) | 23 |
|--|----|

FORSCHUNG

| | |
|---|----|
| Medikationsfehler im Fokus der Forschung und Pharmakovigilanz | 27 |
|---|----|

NEUES IN KÜRZE

| | |
|-----------------------------|----|
| Meldungen aus BfArM und PEI | 36 |
|-----------------------------|----|

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

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

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

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

ZIEL

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

MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

Das Meldesystem von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen ist 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
Dr. Walburga Lütkehermölle,
Pharmakovigilanz BfArM

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

LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

DRUCK

Druckerei Eberwein oHG, 53343 Wachtberg-Villip

VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

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

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

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

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

NACHDRUCK

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

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

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

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

AUFFORDERUNG ZUR MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN UNERWÜNSCHTER ARZNEIMITTELWIRKUNGEN ODER IMPFKOMPLIKATIONEN

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

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

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

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

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

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

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

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

MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

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

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

// Der vergessene Rest – Totvolumina bei Kurzinfusionen //

N. LILIENTHAL

(BfArM)

Eine Vielzahl von Arzneimitteln wird als Kurzinfusion verabreicht. Aufgrund technischer Limitationen verbleibt hierbei ein nicht unerhebliches Restvolumen mit Wirkstoff im Infusionsbehältnis und Infusionsbesteck (Totvolumen). Die tatsächlich verabreichte Menge eines Arzneimittels kann dadurch deutlich von der verordneten Menge abweichen und letztendlich zu Unterdosierungen und damit einhergehenden Risiken führen. Dennoch ist die Bedeutung der Totvolumina im Infusionsbehältnis und Infusionsbesteck nicht durchgängig bekannt. Im Folgenden wird am Beispiel des Zytostatikums Abraxane® (nab-Paclitaxel) aufgezeigt, warum diesem „vergessenen Rest“ mehr Beachtung geschenkt werden muss.

Hintergrund

Einer Patientin wird ein Arzneimittel (Abraxane®) in einer Dosis von 100 mg/m² zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms verordnet und ihr per Kurzinfusion verabreicht. Sie geht davon aus, dass ihr die vollständig verschriebene Dosis des Arzneimittels infundiert wird. Als sie feststellt, dass ein Teil der Infusion im Infusionsschlauch (ca. 11 ml) verblieben ist und verworfen wird, ist sie beunruhigt. Es stellt sich die Frage, ob dem Restvolumen im Infusionsbesteck eine Bedeutung zukommt.

IN WELCHER GRÖSSENORDNUNG BEWEGT SICH DAS RESTVOLUMEN?

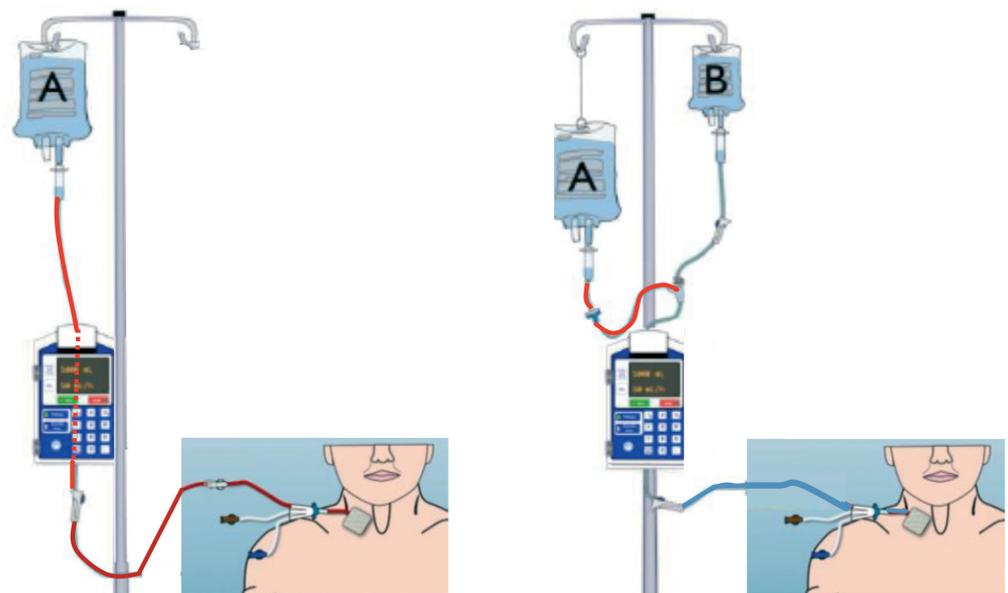
Bei einer Kurzinfusion wird ein relativ kleines Volumen (50 ml bis 200 ml) über einen kurzen Zeitraum (10 bis 60 Minuten) einem Patienten verabreicht. Technisch bedingt verbleibt dabei ein Restvolumen mit Wirkstoff im Infusionssystem, das in diesem Artikel auch als Totvolumen eines Infusionssystems bezeichnet wird (Abbildung 1). Dieses Totvolumen kann je nach verwendetem Infusionssystem stark variieren und ist von verschiedenen Faktoren abhängig, wie der Art des Infusionssystems, Länge und Durchmesser des Infusionsschlauchs sowie der Verwendung von Verteilern (z. B. Y-Stücke).

Abbildung 1:
Restvolumen (rot markiert)
in einem Infusionssystem mit
Infusomat

Abbildung 2 (rechts):
Schematische Darstellung
einer Piggyback-Infusion
sowie dessen Restvolumen
(rot markiert)

Infusion A ist hierbei die Primärinfusion mit Arzneimittel. Infusion B enthält die Sekundärinfusion mit Spüllösung.

Quelle: angepasst nach ¹⁷



Bisher gibt es nur wenige Untersuchungen, die konkrete Aussagen über die Größenordnung des Restvolumens und die damit verbundene Dosierungsgenauigkeit von Kurzinfusionen unter den Praxisbedingungen des Alltags machen. Chan beschreibt in ihrer Arbeit ein Restvolumen von ca. 25 ml für ein Infusionssystem mit volumetrischer Infusionspumpe (Infusomat mit Tropfenzähler).¹ Andere Veröffentlichungen berichten von 10 ml bis 20 ml Restvolumina im Infusionsbesteck nach Abschluss einer Kurzinfusion.^{2,3} Eine umfassende Laboruntersuchung am Universitätsspital Basel ergab, dass je nach Hersteller und Füllungszustand des Infusionsbestecks bei 50-ml-Infusionen zwischen 11,9 und 47,0 Prozent und bei 100-ml-Infusionen 4,2 bis 24,6 Prozent nach Infusionsende zurückbleiben können. Weitere Untersuchungen des Universitätsspitals Basel belegten, dass tatsächlich signifikante Mengen des Restvolumens nicht appliziert worden waren. Bei 50-ml-Infusionen waren 24,4 bis 32,2 Prozent und bei 100-ml-Infusionen 13,9 bis 19,7 Prozent Wirkstoff im Infusionssystem verblieben.⁴ Eine belgische Veröffentlichung legt nahe, dass zumindest bei 50-ml-Infusionen der Anteil des Wirkstoffverlustes noch höher sein kann (40 %).⁵ Eine andere Untersuchung an Kleinkindern und Säuglingen ermittelte ebenfalls, dass bis zu 40 Prozent der Dosis nicht ordnungsgemäß infundiert worden waren.⁶

HAT DAS RESTVOLUMEN EINFLUSS AUF DIE WIRKSAMKEIT EINES ARZNEIMITTELS?

Die entscheidende Frage ist, ob der Wirkstoffverlust durch das Restvolumen im Infusionsbesteck zu einer Unterdosierung führen und damit die Wirksamkeit eines Arzneimittels nachteilig beeinflussen kann. Eine „prophylaktische“ Überfüllung von parenteralen Arzneimitteln seitens des Herstellers oder Apothekers ist aufgrund der oben beschriebenen Variabilität des Wirkstoffverlustes keine zuverlässige Methode, um den Wirkstoffverlust durch das Restvolumen auszugleichen. Eine solche Überfüllung würde im Gegenteil die zusätzliche Gefahr von Überdosierungen mit sich bringen. Daten der Hersteller sowie Nachfragen des BfArM bei mehreren Krankenhausapotheken bestätigten, dass keine generelle Überfüllung in relevantem Ausmaß stattfindet.

Es kann für den einzelnen Wirkstoff nicht vorhergesagt werden, ab welchem Restvolumen beziehungsweise Wirkstoffverlust die Wirksamkeit des Arzneimittels eingeschränkt ist. Als grobe Faustregel wird von einem akzeptablen Wirkstoffverlust von fünf bis zehn Prozent ausgegangen.^{5,7} Bei Arzneimitteln mit weitem therapeutischem Bereich (= großer Abstand der Minimaldosis [minimal wirksame Wirkstoffmenge] zur Maximaldosis [maximal ohne Gesundheitsrisiko einsetzbare Wirkstoffmenge]) können selbst Wirkstoffverluste von deutlich mehr als zehn Prozent folgenlos bleiben. Bei Arzneimitteln, die nicht in diese Gruppe fallen, bestünde allerdings die unmittelbare Gefahr von Unterdosierungen und daraus folgenden Konsequenzen wie Ausbleiben des Therapieerfolges, Voranschreiten der Erkrankung oder Resistenzbildung bei Antibiotika und Zytostatika.⁸

Im Fall der oben genannten Patientin, die außerhalb der Zulassung (Off-Label) Abraxane® zur adjuvanten Therapie ihres Mammakarzinoms erhielt, ergab sich folgende Situation: Der verbliebene Rest von ca. 11 ml Arzneimittelösung im Infusionsschlauch bedeutet, dass ihr anstelle der verschriebenen 32,9 ml nur circa 21,9 ml Abraxane® verabreicht worden waren. Sie hatte statt der verschriebenen Dosis von 100 mg/m² nur circa 63 mg/m² Abraxane® erhalten. Für diese Dosierung beziehungsweise jegliche Dosierung unterhalb von 80 mg/m² liegen entsprechend einer Literaturrecherche des BfArM keinerlei Daten zur Wirksamkeit von Abraxane® in der Indikation „adjuvante Therapie des Mammakarzinoms“ vor. Die Patientin wurde demnach aufgrund des „vergessenen Restes“ im Infusionssystem unterdosiert. Das Ziel der adjuvanten Therapie ist die Eliminierung von möglicherweise vorhandenen Mikrometastasen nach operativer Sanierung einer Tumorerkrankung, um die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs zu reduzieren. Im konkreten Fall hat das „Vergessen“ des Restvolumens also dazu geführt, dass unbekannt ist, ob die verabreichte Restdosis ausreichend gewesen ist, um das Rezidivrisiko zu senken.

WELCHE FAKTOREN BEEINFLUSSEN DEN WIRKSTOFFVERLUST DURCH NICHT APPLIZIERTES RESTVOLUMEN?

Die vorgenannten Daten legen nahe, dass das Totvolumen im Infusionsbesteck für die Wirksamkeit eines Wirkstoffes von großer Bedeutung sein kann. Daher sollen im Folgenden die wichtigsten Faktoren und Lösungsansätze erläutert werden, die einen besonderen Einfluss auf das Restvolumen und damit auf die Wirksamkeit eines Arzneimittels haben können.

1. Zu applizierendes Volumen

Das Totvolumen eines definierten Infusionssystems ist weitgehend konstant.⁹ Ein Restvolumen von 20 ml fällt daher bei einem Gesamtvolumen von 100 ml (20 % Wirkstoffverlust) deutlich schwerer ins Gewicht als bei einem Gesamtvolumen von 250 ml (8 % Wirkstoffverlust) oder gar 500 ml (4 % Wirkstoffverlust).³ Dementsprechend sinkt mit steigendem Infusionsvolumen die Gefahr, dass das Restvolumen die Wirksamkeit eines Arzneimittels nachteilig beeinflussen kann. Eine Erhöhung des Volumens, z. B. durch stärkere Verdünnung der Ausgangssubstanz, kann daher eine Methode sein, um dem Problem des Restvolumens zu begegnen.^{2, 10} Hierbei sind mögliche Inkompatibilitäten zu beachten, die auch bei gängigen Verdünnungsmitteln bestehen können. Ein Multicenter Audit im Jahr 2005 ergab beispielsweise, dass 49 Prozent der Arzneimittelzubereitungen in deutschen Krankenhäusern mit falschen Verdünnungsmitteln hergestellt worden waren.¹¹ Bei schwer kranken sowie pädiatrischen Patienten ist die Erhöhung des Volumens durch Verdünnung zudem zumeist aufgrund der erhöhten Volumenbelastung nicht praktikabel.

2. Handlungsanweisungen/Pflegerichtlinien zu Infusionen

In vielen Krankenhäusern und Arztpraxen bestehen zwar Handlungsempfehlungen für die Gabe von Infusionen, allerdings weisen diese oftmals nicht auf die Besonderheiten von Kurzinfusionen oder Totvolumina hin. So enthalten die Richtlinien teilweise keine Anweisungen zum „Nachspülen“ von Infusionssystemen und differieren untereinander stark. Ähnlich verhält es sich mit Prüfprotokollen klinischer Studien, welche nur in Ausnahmefällen Empfehlungen zum Nachspülen des Infusionssystems enthalten. Auch hier müssen Inkompatibilitäten zwischen dem Arzneimittel und der Spüllösung beachtet und das Infusionssystem mit einer ausreichenden Menge Lösung gespült werden. Verschiedene Publikationen schlagen hierfür das 1,0- bis 1,3-fache des Totvolumens des Infusionsbestecks vor.^{1, 9} Darüber hinaus sollte bei Verabreichung der Spüllösung die Infusionsgeschwindigkeit nicht verändert werden. So kann eine starke Erhöhung der Infusionsgeschwindigkeit bewirken, dass der Patient das Restvolumen des Arzneimittels als Bolus erhält.¹² Für Vancomycin, ein Glykopeptid-Antibiotikum, sind für derartige Bolusgaben schwere Nebenwirkungen bis hin zu Kreislaufversagen, Herzstillstand und Tod beschrieben.⁸

Vor dem Nachspülen muss zudem bei einfachen Systemen die Diskonnektion der Arzneimittelinfusion und Konnektion der Spüllösung (Umstecken) vorgenommen werden. Dem stehen einerseits Hygienevorschriften und andererseits, insbesondere bei Zytostatika und anderen potenziell gefährlichen Substanzen, Vorschriften zum Schutz des ärztlichen Personals entgegen.¹³ Abhilfe kann eine Sekundärinfusion (Piggyback-Infusion) schaffen, die die Spüllösung enthält (Abbildung 2). Hierbei wird die Piggyback-Infusion oberhalb der Pumpe über einen Y-Verbinder an die Infusionsleitung der Primärinfusion (Arzneimittelinfusion) angeschlossen. Die Sekundärinfusion muss höher als die Primärinfusion hängen. Nach Abschluss der Primärinfusion erfolgt das Nachspülen über die Sekundärinfusion, ohne dass ein Umstecken nötig ist. Sofern technisch machbar und korrekt durchgeführt, ist das Nachspülen die beste Methode, um einer mangelnden Wirkstoffapplikation durch im Schlauchsystem verbleibenden Wirkstoff vorzubeugen.

3. Art des Infusionssystems

Die Wahl des Infusionssystems hat maßgeblichen Einfluss auf das Restvolumen. Prinzipiell besteht die Möglichkeit, Kurzinfusionen über eine reine Schwerkraftinfusion oder über Infusionspumpensysteme (Perfusoren oder Infusomaten) zu verabreichen. Bei der reinen Schwerkraftinfusion ist nachteilig, dass das Totvolumen jeweils sehr variabel sein kann. Schlauchlänge, Schlauchlumen, venöser Druck des Patienten, Höhenunterschied zwischen Infusionsbeutel und Patienten und eine Vielzahl anderer Faktoren beeinflussen hier das Restvolumen im Infusionssystem. Moderne volumetrische Infusionspumpen (Infusomaten) stoppen die Infusion, sobald der Tropfenzähler leergelaufen ist. Bei Infusomaten beeinflusst daher neben dem verbleibenden Rest im Infusionsbeutel das gesamte Volumen der Infusionsleitung und möglicher Zwischenstücke vom Infusionsbeutel bis zur Kanüle das Restvolumen (Abbildung 1). Bei der reinen Schwerkraftinfusion läuft der Schlauch hingegen teilweise leer. Daher verfügt diese über ein geringeres Restvolumen als die Infusomat-gesteuerte Infusion.¹⁴ Auch bei Infusionsspritzensystemen (Perfusoren) bleibt die gesamte Leitung nach Abschluss der Infusion gefüllt. Da die Leitungen von Infusionsspritzensystemen (Perfusoren) über ein geringeres Lumen verfügen, sind diese den reinen Schwerkraftinfusionen und den volumetrischen Infusionspumpen in Hinblick auf das Totvolumen überlegen.^{9,15} Dennoch ist auch bei Perfusorsystemen das Restvolumen nicht zu unterschätzen. Bei der Verwendung von Verteilern (z. B. Y-Stücke) und längeren Perfusorleitungen steigt das Totvolumen stark an.¹⁶ Bei der Infusion sehr kleiner Volumina ist daher auch bei Infusionsspritzensystemen besondere Vorsicht geboten. Untersuchungen zeigten, dass bei diesen Infusionen nach dem Spülen mit dem 1,0-fachen Totvolumen noch zehn Prozent der verabreichten Dosis im System verblieben waren.⁹

Ein weiterer Vorteil von Pumpensystemen besteht darin, dass die Hersteller dieser Systeme exakte Anweisungen geben, wie das jeweilige System vor und nach Anwendung zu spülen ist, und somit gegebenenfalls fehlende oder unvollständige Handlungsanweisungen zum Nachspülen ersetzen können. Ein Wechsel des Infusionssystems zu einem System mit weniger Totvolumen kann daher die Gefahr des Wirkstoffverlustes reduzieren.

4. Konzentration und Dosierung

Je höher ein Arzneimittel konzentriert ist, umso mehr Wirkstoff geht durch die im Infusionssystem verbleibende Flüssigkeit verloren (Tabelle 1). Bei Arzneimitteln mit fixer Arzneimittelkonzentration bewirkt eine Herabsetzung der Dosierung, dass das zu applizierende Gesamtvolumen sinkt. Wie unter 1. ausgeführt, fällt das Restvolumen bei niedrigerem Gesamtvolumen stärker ins Gewicht. Das bedeutet wiederum, dass eine Herabsetzung der Dosierung bei diesen Arzneimitteln eine Erhöhung des relativen Wirkstoffverlustes durch das Restvolumen bewirkt (Tabelle 2). Bei manchen Arzneimitteln ist die Dosierung von der Körperoberfläche (KOF) abhängig. Die Körperoberfläche steigt nach der Formel von Dubios mit der Körpergröße und dem Körpergewicht. Der Verlust an Wirkstoff durch das Restvolumen fällt bei diesen Arzneimitteln bei großen, schweren Menschen weniger ins Gewicht als bei kleinen, leichten Menschen, also insbesondere in der Pädiatrie (Tabelle 3).

WELCHE BESONDEREN RISIKEN ERGABEN SICH FÜR ABRAXANE®?

Unter Berücksichtigung der oben genannten Punkte erkannte das BfArM für Abraxane® eine Kombination von Risikofaktoren, die einen potenziellen Wirkstoffverlust durch das Totvolumen begünstigen können:

REFERENZEN

1. Chan KY: Mitigating risks associated with secondary intravenous infusions: An empirical evaluation of a technology – based, training – based, and practice – based intervention. 2014; https://tspace.library.utoronto.ca/bitstream/1807/42708/1/Chan_Katherine_YY_201311_MHSC_thesis.pdf
2. Müller C: Wie genau ist die Dosierung? Pharm Ztg. 1997;142(11):879
3. Guger-Halper U et al.: Restvolumen von Zytostatika im Infusomatbesteck – eine ökonomische Analyse. http://www.krages.at/fileadmin/daten/OWA/Applikation_von_Zytostatika.pdf; Zugriff 04.05.2015
4. Plagge H et al.: Evaluation of the dead volume in intravenous short-term infusion. EJHP Science. 2010;16(2):31-37
5. Claus B et al.: Importance of Infusion Volume and Pump Characteristics in Extended Administration of β -Lactam Antibiotics. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(11):4950
6. Sherwin CM et al.: Discrepancies between predicted and observed rates of intravenous gentamicin delivery for neonates. J Pharm Pharmacol. 2009;61(4):465-471
7. Schneemann H et al.: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis: Folgeband 1: Waren und Dienste. 5. Aufl. Springer Verlag, Berlin/Heidelberg 2013
8. Hoefel HH et al.: Vancomycin administration: mistakes made by nursing staff. Nurs Stand. 2008;22(39):35-42
9. Kontny NE et al.: Minimization of the preanalytical error in pharmacokinetic analyses and therapeutic drug monitoring: focus on IV drug administration. Ther Drug Monit. 2012;34(4):460-466
10. Xamplas RC et al.: Implementation of an extended-infusion piperacillin-tazobactam program at an urban teaching hospital. Am J Health Syst Pharm. 2010;67:622-628
11. Cousins DH et al.: Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France. Qual Saf Health Care. 2005;14(3):190-195

Tabelle 1: Einfluss der Arzneimittelkonzentration auf den Wirkstoffverlust eines Arzneimittels

| Arzneimittel | Konz. (mg/ml) | Menge verordnet (mg) | Verlust durch Restvolumen (mg) | Menge erhalten (mg) | Verlust (%) |
|----------------------------|---------------|----------------------|--------------------------------|---------------------|--------------|
| Paclitaxel | 1,00 | 173 | 11 | 162 | 6,36 |
| Abraxane® (nab-Paclitaxel) | 5,00 | 173 | 55 | 118 | 31,79 |

Unter angenommenen Bedingungen: 11 ml Restvolumen, normalgewichtige Patienten (KOF 1,73), Dosis von 100 mg/m² Abraxane® pro Zyklus

Tabelle 2: Einfluss der Dosierung auf den Wirkstoffverlust von Abraxane® (5 mg/ml)

| Indikation | Dosis (mg/m ²) | Menge verordnet [mg] (Gesamt-volumen) | Verlust durch Restvolumen von 11 ml (mg) | Menge erhalten (mg) | Verlust (%) |
|--|----------------------------|---------------------------------------|--|---------------------|--------------|
| adjuvante Therapie Mammakarzinom (Off-Label) | 100 | 173 (34,6 ml) | 55 | 118 | 31,79 |
| metastasiertes Mammakarzinom | 260 | 449,8 (89,6 ml) | 55 | 394,8 | 12,23 |

Unter angenommenen Bedingungen: 11 ml Restvolumen, normalgewichtige Patienten (KOF 1,73)

Tabelle 3: Einfluss der Körperoberfläche (KOF) auf den Wirkstoffverlust von Abraxane (5 mg/ml)

| Patient Gewicht/Größe | KOF (m ²) | Menge verordnet (mg) | Verlust durch Restvolumen (mg) | Menge erhalten (mg) | Verlust (%) |
|------------------------|-----------------------|----------------------|--------------------------------|---------------------|--------------|
| Patient 1 gering/klein | 1,4 | 140 | 55 | 85 | 39,29 |
| Patient 2 mittel | 1,73 | 173 | 55 | 118 | 31,79 |
| Patient 3 hoch/groß | 2,1 | 210 | 55 | 155 | 26,19 |

Unter angenommenen Bedingungen: 11 ml Restvolumen, Dosis von 100 mg/m² Abraxane® pro Zyklus

12. Wotton K et al.: Flushing an i.v. line: a simple but potentially costly procedure for both patient and health unit. *Contemp Nurse*. 2004;17: 264-273

13. Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention – Prävention Gefäßkatheter-assoziiierter Infektionen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2002;45:907–924; http://edoc.rki.de/documents/rki_ab/reKNpBgNk2ng/PDF/27nin2xOs4I.pdf

14. Pleasants RA et al.: Accuracy of tobramycin delivery by four i.v. infusion methods. *Clin Pharm*. 1988;7(5):367-373

15. Müller C: Wie viel kommt beim Patienten an? *Pharm Ztg*. 1997;142:51

16. Lannoy D et al.: Infusion set characteristics such as antireflux valve and dead-space volume affect drug delivery: an experimental study designed to enhance infusion sets. *Anesth Analg*. 2010;111(6):1427-1431

17. Colvin C: *Secondary Infusions [Images]*. Toronto: University Health Network HumanEra; 2011

18. genauer Wortlaut der zugelassenen Indikation – siehe Referenz 20 (Fachinformation Abraxane®)

19. Oncotrends: Besonderheiten bei der Herstellung von Abraxane®-Infusionslösung. 25. Juni 2014; <http://www.oncotrends.de/besonderheiten-bei-der-herstellung-von-abraxane-infusionsloesung-422286>; Zugriff: 05.05.2015

20. Fachinformation Abraxane®, Celgene Europe Limited, Stand; 11.03.2015; http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150226131077/anx_131077_en.pdf

21. Kurzinfusionen nachspülen. In: *zwai-Forum [Internet-Blog]*. Münster: zwai.media; <http://forum.zwai.net/archive/index.php/t-1067.html>; Zugriff: 05.01.2015

22. Umgang mit Zytostatika. In: *Pflege bei onkologischen und hämatologischen Erkrankungen*. Forum; <http://www.krankenschwester.de/forum/themen/umgang-mit-zytostatika.17772/>

23. Geggie D et al.: Peripheral line dead space: an unrecognized phenomenon? *Emerg Med J*. 2007;24(8):558-559

1. Abraxane® wird in zunehmendem Maße Off-Label zur adjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms verwendet. Im Gegensatz zur zugelassenen Indikation Therapie des metastasierten Mammakarzinoms¹⁸ ist die Dosierung in dieser Indikation deutlich geringer, sodass die wöchentliche Verabreichung von Abraxane® in sehr kleinen Volumina (weniger als 40 ml) vorgesehen ist (siehe auch Tabelle 2).
2. Bei nab-Paclitaxel handelt es sich um eine neue Formulierung des Wirkstoffs Paclitaxel, welches in den letzten Jahren vermehrt anstelle von Paclitaxel eingesetzt wird. Es besteht daher die Gefahr, dass in der ärztlichen Routine unbeachtet bleibt, dass bei nab-Paclitaxel im Gegensatz zu Paclitaxel ein Nachspülen zwingend erforderlich ist. Das Infusionsvolumen von nab-Paclitaxel ist deutlich geringer (<100 ml) als das von Paclitaxel (>200 ml) und damit der Wirksubstanzverlust durch das Totvolumen bei nab-Paclitaxel deutlich größer.
3. Für die Infusion von Abraxane® können keine Perfusorspritzen verwendet werden, da die Fachinformation einerseits ausdrücklich die Überführung des rekonstituierten Abraxane® in einen Leerbeutel empfiehlt und andererseits bislang in Deutschland keine für Perfusorspritzen verwendbaren Infusionssysteme mit 15-µm-Filter erhältlich sind.^{19, 20}
4. In den neu zugelassenen Indikationen zur Therapie des Pankreaskarzinoms¹⁸ und des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms¹⁸ ist die Dosierung von Abraxane® deutlich niedriger im Vergleich zur ersten Zulassung (Therapie des metastasierten Mammakarzinoms).
5. Abraxane® wird nach KOF dosiert.
6. Die Fachinformation von Abraxane® enthielt bis vor Kurzem keinen expliziten Hinweis, dass nach Abschluss der Infusion nachgespült werden soll.

TOTVOLUMEN – EIN UNTERSCHÄTZTES PROBLEM

Vor dem Hintergrund der oben genannten Punkte führte das BfArM eine Recherche zum Totvolumen im Allgemeinen und für Abraxane® im Speziellen durch.

Die Auswertung der Internetrecherche zum Totvolumen bestätigte, dass dessen Bedeutung beziehungsweise die Notwendigkeit des Nachspülens vielfach unterschätzt wird.^{4, 21, 22} So gaben beispielsweise in einer Untersuchung nur 15 Prozent des ärztlichen Personals an, das Totvolumen zu beachten.²³ In einer anderen Publikation verwarfen 50 Prozent des Krankenpflegepersonals das Restvolumen nach Abschluss der Infusion (durch Entsorgung des Beutels und Schlauchs ohne vorheriges Spülen). Weitere 25 Prozent entsorgten den Schlauch inklusive Restvolumen zwar nicht, aber infundierten den zurückgebliebenen Wirkstoff unsachgemäß mit dem Start der nächsten Infusion.¹ Im Bereich der Anästhesie sind für diese unbeabsichtigte Gabe des „vergessenen Restes“ im Infusionsbesteck mehrere Fälle von lebensbedrohlichen Komplikationen und Todesfälle durch Präzipitation oder Lähmung der Atemmuskulatur dokumentiert.^{24, 25} Die Auswertung der Internetrecherche ergab weiterhin, dass insbesondere bei der Verabreichung von Antibiotika die Bedeutung des Restvolumens massiv unterschätzt wird.²¹ Totvolumina sind für die Ausbildung von Antibiotikaresistenzen wahrscheinlich von großer Relevanz, da der im Infusionssystem verbleibende Wirkstoffrest letztendlich zur Verabreichung subtherapeutischer Antibiotikadosen führen kann. Die Selektion resistenter Krankenhauskeime wird somit gefördert.⁸ In der Literatur werden für Antibiotika Wirkstoffverluste durch Restvolumina in Höhe von 40 Prozent und mehr beschrieben, die sogar die Wirksamkeit von Arzneimitteln mit weitem therapeutischen Bereich beeinträchtigen können.^{5, 6} Betroffen sind allerdings auch Antibiotika wie Vancomycin und Gentamycin, die sogar zu den Arzneimitteln mit engem therapeutischen Bereich (geringer Abstand der Minimaldosis zur Maximaldosis) gehören.^{6, 8}

24. Bowman S et al.: Residual anaesthesia drugs in intravenous lines – a silent threat? *Anaesthesia*. 2013;68(6):557-561
25. Singleton RJ et al.: Crisis management during anaesthesia: vascular access problems. *Qual Saf Health Care*. 2005;14(3):e20
26. Abraxane obwohl keine Metastasen. In: Krebskompass; Volker Karl Oehlrich-Gesellschaft e.V.; <http://www.krebs-kompass.de/showthread.php?t=63413>; Zugriff: 15.05.2015
27. Chemo Verabreichungs-/Dosisierungsgenauigkeit ? In: Krebskompass; Volker Karl Oehlrich-Gesellschaft e.V.; <http://www.krebskompass.de/showthread.php?t=62122>; Zugriff: 15.05.2015
28. Dringend fachlicher Rat zu Abraxane Gesundheitsportal. In: Forum Brustkrebs. Onmeda gofeminin.de GmbH; <http://www.onmeda.de/forum/brustkrebs/171874-dringend-fachlicher-rat-zu-abraxane>; Zugriff: 15.05.2015

Auch für Abraxane® ergab die Internetrecherche, dass in mindestens drei Fällen das Abraxane®-Restvolumen im Infusionsschlauch verworfen worden war.^{26–28} Daraufhin schrieb das BfArM über 120 Kliniken und Praxen in Deutschland, Spanien, Italien, England und den USA an, die Abraxane® im Rahmen von klinischen Studien verabreichten. Ziel dieser Anfrage war es, darüber Kenntnis zu erlangen, ob nach der Gabe von Abraxane® routinemäßig nachgespült würde. Das BfArM erhielt insgesamt 80 Antworten, von denen die Mehrzahl angab, ordnungsgemäß nachzuspülen, allerdings ließ sich nicht in allen Fällen nachvollziehen, ob tatsächlich das ganze System gespült worden war oder lediglich nahe des venösen Zuganges. In insgesamt 7,5 Prozent der Zentren wurde jedoch nicht beziehungsweise nicht ordnungsgemäß nachgespült. Drei Zentren erklärten, nicht nachzuspülen beziehungsweise das Restvolumen im Infusionsschlauch zu werfen. Zwei Zentren gaben an, mit weniger als 20 ml (entsprechend 1,0-fachem Totvolumina) nachzuspülen. Bei einer weiteren Praxis widersprach deren Antwort, dass routinemäßig gespült werde, den dem BfArM vorliegenden Unterlagen.

Die entsprechenden Praxen wurden daraufhin darüber informiert, dass nach der Infusion von Abraxane® eine Spülung erfolgen müsse. Als weitere risikominimierende Maßnahme wurde die Fachinformation von Abraxane® mit dem Hinweis versehen, dass nach Abschluss der Infusion nachgespült werden soll. Darüber hinaus wurde der Zulassungsinhaber verpflichtet sicherzustellen, dass diese Anweisung in von ihm gesponserten Studien flächendeckend umgesetzt wird.

FAZIT

Eine Arzneimitteltherapie entsprechend den Regeln der medizinischen Wissenschaft erfordert zum Nutzen des Patienten, die ihm verschriebene Dosis komplett zu applizieren. Aufgrund von technischen Limitationen verbleibt jedoch nach einer Infusion ein Totvolumen mit Wirkstoff im Infusionssystem. Ohne Beachtung dieses Restvolumens erhält der Patient eine niedrigere Dosis als verordnet. Als grobe Richtlinie gilt: Überschreitet der Wirkstoffverlust fünf bis zehn Prozent, kann die Wirksamkeit des Arzneimittels eingeschränkt sein. Insbesondere bei Verabreichung von Kurzinfusionen mit kleinen Volumina (<100 ml) wird dieser Wert fast immer überschritten. Auch bei Volumina bis 200 ml sollte der Wirkstoffverlust bei den meisten Arzneimitteln nicht vernachlässigt werden. Das Nachspülen des Infusionssystems mit einer geeigneten Spüllösung unter gleichbleibender Flussrate ist hier unumgänglich. Der Effekt des Totvolumens lässt sich weiterhin durch einen Wechsel auf Infusionssysteme mit weniger Totvolumen und die Erhöhung des Gesamtvolumens der Infusion durch Verdünnung verringern. Wie das untersuchte Beispiel Abraxane® zeigt, ist die Bedeutung des Totvolumens in der ärztlichen Praxis nicht durchgängig bekannt. Um zu vermeiden, dass Patienten eine zu geringe Arzneimitteldosis erhalten, die therapeutisch relevant ist, muss dieser „vergessene Rest“ bei der Kurzinfusion von Arzneimitteln stärker beachtet werden.

// Modifikation der Kontraindikationen und Warnhinweise bei Metformin //

T. MEIER
(BfArM)

Ende 2014 wurden mit dem Abschluss eines europäischen Änderungsverfahrens Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformation bei dem Metformin-Originatorpräparat Glucophage® beschlossen. Die Einschränkung der Behandlung von Patienten mit Niereninsuffizienz wurde unter der Voraussetzung einer Dosisreduktion sowie eines engmaschigeren Monitorings der Patienten mit Blick auf Zeichen und Risikofaktoren einer Laktatazidose gelockert. Die Kontraindikationen bei der Metformintherapie wurden schon seit Längerem in verschiedenen europäischen regulatorischen Gremien und Verfahren diskutiert. Dieser Artikel gibt auszugsweise die Argumente wieder, die zu diesen Entscheidungen führten, und die Basis, auf der sie getroffen wurden.

Wesentliche Änderungen in den Fachinformationen

(zugefügter Text, gestrichener Text)

Kapitel 4.2-Dosierung

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Metformin kann bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion, Stadium 3a (Kreatinin-Clearance $[CL_{CR}]$ von 45–59 ml/min oder einer berechneten glomerulären Filtrationsrate [eGFR] von 45–59 ml/min/1,73 m²) nur bei Fehlen anderer Faktoren, die das Risiko für eine Laktatazidose erhöhen können, eingesetzt werden sowie unter folgenden Dosierungsanpassungen:

Die Initialdosis beträgt 500 mg oder 800 mg Metforminhydrochlorid einmal täglich. Die maximale Dosis beträgt 1.000 mg täglich, aufgeteilt in 2 Einzeldosen. Die Nierenfunktion ist engmaschig zu überwachen (alle 3–6 Monate).

Kapitel 4.3-Kontraindikationen

- Mäßige (Stadium 3b) und schwere Niereninsuffizienz oder Störung der Nierenfunktion (CL_{CR} <45 ml/min oder eGFR <45 ml/min/1,73 m²). Niereninsuffizienz oder Störung der Nierenfunktion (CL_{CR} <60 ml/min oder eGFR <60 ml/min/1,73 m²)

Kapitel 4.4-Warnhinweise

Laktatazidose:

Bei der Laktatazidose handelt es sich um eine sehr seltene, jedoch schwerwiegende (hohe Mortalitätsrate ohne schnelle Behandlung) metabolische Komplikation, die durch eine Akkumulation von Metformin verursacht werden kann. Die bisher bekannt gewordenen Fälle von Laktatazidose bei mit Metformin behandelten Patienten betrafen vor allem Diabetiker mit schwerer Niereninsuffizienz oder sich akut verschlechternder Nierenfunktion. Besondere Aufmerksamkeit ist in Situationen erforderlich, in denen sich eine eingeschränkte Nierenfunktion entwickeln kann, z. B. bei Dehydratation (schwere Diarrhö oder Erbrechen) oder bei Einleitung einer Therapie mit Antihypertensiva oder Diuretika und zu Beginn einer Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID). Unter den aufgeführten, akuten Bedingungen ist Metformin vorübergehend abzusetzen.

Die Inzidenz der Laktatazidose kann und sollte durch die Erfassung von weiteren Risikofaktoren reduziert werden. Weitere Risikofaktoren müssen in Betracht gezogen werden, um eine Laktatazidose zu vermeiden, wie z. B. schlecht eingestellter Diabetes, Ketonämie, längeres Fasten, übermäßiger Alkoholkonsum, Leberinsuffizienz und alle mit einer Hypoxie einhergehenden Zustände (wie dekompensierte Herzinsuffizienz, frischer Myokardinfarkt) (siehe auch Abschnitt 4.3).

Das Risiko einer Laktatazidose muss beim Auftreten unspezifischer Symptome wie Muskelkrämpfe, Verdauungsstörungen, wie Abdominalbeschwerden sowie schwerer Asthenie in Betracht gezogen werden. Patienten sollten aufgefordert werden, diese Anzeichen bei Auftreten sofort ihrem Arzt mitzuteilen, besonders, wenn die Patienten bisher Metformin gut vertragen hatten. Metformin ist abzusetzen, zumindest vorübergehend, bis die Situation abgeklärt ist. Eine erneute Metformingabe sollte dann auf individueller Basis diskutiert werden unter Berücksichtigung des Nutzen-/ Risikoverhältnisses sowie der Nierenfunktion.

Diagnose:

Eine Laktatazidose ist gekennzeichnet durch ~~Zusätzlich können auftreten~~ azidotische Dyspnoe, Abdominalbeschwerden und Hypothermie, gefolgt von Koma. Zu den für die Diagnose relevanten Laborparametern zählen ein erniedrigter pH-Wert des Blutes, Laktat Spiegel im Plasma von über 5 mmol/l sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten. ~~Bei Vorliegen einer Laktatazidose Wenn der Verdacht auf das Vorliegen einer metabolischen Azidose besteht, sollte Metformin abgesetzt und~~ muss der Patient sofort stationär aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.9).

Ärzte sollten die Patienten auf das Risiko und die Symptome einer Laktatazidose hinweisen.

Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln:

Die intravaskuläre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln bei radiologischen Untersuchungen kann zu Niereninsuffizienz führen. ~~Das kann Dadurch kann es zur Akkumulation von Metformin führen kommen und es kann sich eine Laktatazidose manifestieren~~ dies kann das Risiko einer Laktatazidose erhöhen. Bei Patienten mit einer eGFR > 60 ml/min/1,73 m² muss Metformin vor, während und bis 48 Stunden nach der Untersuchung abgesetzt werden. Die Fortsetzung der Therapie darf **frühestens** nach 48 Stunden erfolgen und nur dann, wenn durch eine neuerliche Untersuchung eine normale Nierenfunktion festgestellt wurde ~~wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und keine weitere Verschlechterung festgestellt worden ist~~ (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR zwischen 45 und 60 ml/min/1,73 m²) muss Metformin 48 Stunden vor der Anwendung von jodhaltigen Kontrastmitteln abgesetzt werden, und die Fortsetzung der Therapie darf frühestens nach 48 Stunden erfolgen und nur, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und keine weitere Verschlechterung festgestellt worden ist (siehe Abschnitt 4.5).

Herzfunktion

Patienten mit Herzinsuffizienz haben ein größeres Risiko, eine Hypoxie oder eine Niereninsuffizienz zu entwickeln. Bei Patienten mit chronisch stabiler Herzinsuffizienz kann Metformin unter regelmäßiger Kontrolle von Herz- und Nierenfunktion eingesetzt werden.

Bei Patienten mit akuter und instabiler Herzinsuffizienz ist Metformin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kapitel 5.2-Pharmakokinetik Eingeschränkte Nierenfunktion

Die vorliegenden Daten bei Personen mit mäßiger Niereninsuffizienz sind spärlich und es konnte keine zuverlässige Abschätzung der systemischen Metformin-Exposition in dieser Untergruppe im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion gemacht werden. Aus diesem Grunde sollte die Dosisanpassung unter Berücksichtigung der klinischen Wirksamkeit/Verträglichkeit erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Metformin gehört in die Substanzklasse der Biguanide, die zur Behandlung eines Diabetes mellitus Typ 2 zur Anwendung kommen. In den 1970er Jahren war es im Zusammenhang mit anderen Wirkstoffen dieser Substanzklasse vermehrt zu Fällen von Laktatazidosen gekommen, von denen 30 bis 50 Prozent tödlich endeten. Daraufhin wurden alle Wirkstoffe dieser Substanzklasse bis auf Metformin vom Markt genommen. Metformin konnte auf dem Markt verbleiben, weil es durch seine geringere Lipophilie weniger in die Atmungskette einzugreifen scheint und damit ein geringeres Potenzial besitzt, Laktatazidosen auszulösen. Allerdings wurde Metformin für alle Patienten kontraindiziert, die vermeintliche Risikofaktoren für eine Laktatazidose aufweisen.

Eine **Laktatazidose** ist eine Übersäuerung des Blutes durch Milchsäure. Sie wird gebildet, wenn der Körper Glukose nicht mit Hilfe von Sauerstoff (aerob) zu Kohlendioxid und Wasser abbauen kann, sondern auf andere Abbauege zurückgreifen muss, die Milchsäure als Zwischenprodukt erzeugen. Die entstandene Milchsäure wird in Leber, Muskel und Niere abgebaut. Wenn die Kapazitäten dieser Organe überschritten werden, steigt die Konzentration der Milchsäure im Blut an.

WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND FÜR DIE ÄNDERUNGEN DER PRODUKTINFORMATIONEN

Dem 2014 abgeschlossenen Änderungsverfahren waren langjährige europäische Diskussionen zu dem Auftreten von Laktatazidosen und der Sinnhaftigkeit von Kontraindikationen als risikominimierende Maßnahmen vorausgegangen. Es gab allerdings keine überzeugenden Studien, die als Grundlage für

eine Aufhebung von Kontraindikationen hätten dienen können. Im Laufe der Jahre wurde Metformin mehr und mehr zum Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung eines Diabetes mellitus Typ 2, da gute Erfahrungen im Hinblick auf Blutzuckerkontrolle, Hypoglykämiegefahr, Gewichtskontrolle und kardiovaskuläre Spätschäden gemacht worden waren. Entsprechend wurde aus der Ärzteschaft bemängelt, dass vielen Patienten aufgrund der Kontraindikationen dieses effiziente Arzneimittel vorzuenthalten sei. Zusätzlich wurden Metaanalysen von Studien publiziert, die trotz der großen eingeschlossenen Patientenpopulationen keine Fälle von Laktatazidosen fanden, wie beispielsweise in der letzten diesbezüglichen Cochrane-Analyse (Salpeter 2010).¹ Die Gefahr einer Laktatazidose durch Metformin wurde daher nicht gesehen und die Kontraindikationen als überzogen beurteilt. Die Einhaltung der Kontraindikationen schien vielen Ärzten vor dem Hintergrund des sehr seltenen Auftretens einer Laktatazidose deshalb offenbar nicht gerechtfertigt. Als Konsequenz zeigten einige Untersuchungen, dass Kontraindikationen zunehmend nicht eingehalten wurden^{2,3} und bereits einige medizinische Leitlinien den Gebrauch auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz vorsahen.⁴⁻⁶ Auf der anderen Seite stieg die Anzahl der Fälle von Laktatazidosen, die im Zusammenhang mit einer Metformintherapie einigen nationalen Nebenwirkungsdatenbanken gemeldet wurden, mit zunehmenden Expositionszahlen an.

Niereninsuffizienz

Der scheinbare Widerspruch zwischen der zunehmenden Anzahl der gemeldeten Laktatazidosefälle und den Daten aus (mehrheitlich klinischen) Studien, in denen keine Fälle von Laktatazidosen gesehen wurden, wie beispielsweise in der letzten diesbezüglichen Cochrane-Analyse¹, lässt sich mit zwei Überlegungen erklären: Erstens werden in klinischen Studien Risikopatienten bewusst ausgeschlossen und zweitens werden die eingeschlossenen Patienten engmaschig überwacht, das Arzneimittel frühzeitig abgesetzt und eine entsprechende Behandlung begonnen. Insofern entsprechen klinische Studien wahrscheinlich nicht der Alltagssituation.

Um Alltagsbedingungen zu analysieren, wurden verschiedene europäische Datenbanken wie die britische CPRD⁷ im Hinblick auf das Auftreten von Laktatazidosen unter Metformintherapie mit Patienten ohne Metformintherapie verglichen und auch Untergruppen von Patienten mit verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz analysiert.^{8,9} Insgesamt zeigte sich, dass die Inzidenz (Neuerkrankungshäufigkeit) einer Laktatazidose bei Patienten, die mit Metformin behandelt worden waren, mit sieben bis elf Fällen pro 100.000 Patientenjahren sehr niedrig war, aber höher lag als die, die man in den überwiegend klinischen Studien gefunden hatte (Salpeter: keine Fälle gefunden, aus der Größe der Studien errechnete Inzidenz 4,4 Fälle pro 100.000 Patientenjahre bei Metforminbehandelten; 5,4 Fälle pro 100.000 Patientenjahre bei den Nichtbehandelten).¹ Die Inzidenz war ebenfalls höher als bei den diabetischen Patienten, die nicht mit Metformin behandelt worden waren (Eppenga: ca. zwei Fälle pro 100.000 Patientenjahre).⁹ Die Ergebnisse zeigten auch, dass etwa die Hälfte der mit Metformin behandelten Patienten eine moderate (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) oder schwere (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionseinschränkung gehabt hatten und damit eigentlich nicht mit Metformin hätten behandelt werden dürfen. Nach den Daten aus diesen Datenbanken nimmt das Risiko für eine Laktatazidose mit abnehmender Nierenfunktion zu. Allerdings ist dieser Anstieg nicht statistisch signifikant, die Konfidenzintervalle sind groß und die Fallzahl in der Gruppe der Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist zu klein für eine verlässliche Aussage. Ein Vergleich von zwei verschiedenen Dosisbereichen in der Studie von Eppenga zeigte hinsichtlich des Auftretens einer Laktatazidose unter Metformin ein höheres Risiko bei den höheren Dosen (sowohl bei den durchschnittlichen Jahresdosen als auch bei den letzten verschriebenen Tagesdosen).⁹ Andere Autoren befürworten ebenfalls die Behandlung von Patienten

mit moderater Niereninsuffizienz unter der Bedingung einer Dosisreduktion (Herrington 2008, Lipska 2011).^{10, 11} Auch wenn keine systematische Evaluierung verschiedener Dosen stattfand, rechtfertigten diese retrospektiven Daten eine Dosisreduktion als risikominimierende Maßnahme.

Im Zusammenhang mit der Behandlung von Patienten mit moderater Niereninsuffizienz wurde im Änderungsverfahren eine Dosisreduktion zur Bedingung gemacht, aber auf die eingeschränkte Datenbasis in Kapitel 5.2 der Fachinformationen hingewiesen.

Bei der Analyse von Laktatazidosefällen zeigte sich, dass eine moderat eingeschränkte Nierenfunktion zu Beginn der Therapie zwar ein Risikofaktor für eine Laktatazidose ist, in der Regel aber eine mäßig vermehrte Laktatproduktion noch kompensiert werden kann. Ein akutes Ereignis, wie beispielsweise eine Gastroenteritis, die durch Erbrechen und Durchfall und einem daraus resultierenden Flüssigkeitsverlust eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion verursacht, kann zur Stoffwechsellage führen und dadurch eine Laktatazidose auftreten. Bei einer Analyse von 66 Metformin-assoziierten Laktatazidosefällen ging in 77 Prozent der Fälle der Laktatazidose eine Gastroenteritis voraus.¹² Das Durchschnittsalter der Patienten mit einer Laktatazidose betrug in der Studie von Eppenga etwa 71 Jahre.⁹

Auch wenn das Alter per se kein Risikofaktor für eine Laktatazidose darstellt, so ist dies doch die mit zunehmendem Alter abnehmende Nierenfunktion und die im Alter zunehmende Co-Medikation. Eine Nierenfunktionsprüfung sollte daher nicht nur vor Therapiebeginn vorgenommen werden, um die Eignung des Patienten für die Therapie zu klären, sondern als risikominimierende Maßnahme (je schlechter die Nierenfunktion desto engermaschiger) über den gesamten Therapieverlauf fortgeführt werden.

Zusätzlich ist die Kenntnis und Wahrnehmung von weiteren Risikofaktoren und Prädiktoren einer Laktatazidose durch den Arzt, aber auch durch den Patienten selbst wichtig, sodass im Falle eines Auftretens schnell gehandelt werden kann. Entsprechend sind in den Produktinformationen die Warnhinweise in Richtung einer kontinuierlichen Überwachung der Risikofaktoren über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg und einer stärkeren Aufklärung/ Einbindung des Patienten modifiziert worden.

Zwei unlängst von Roussel 2010 und Ekström 2012 publizierte Studien untersuchten die Wirksamkeit von Metformin anhand der Überlebensraten von Diabetespatienten mit unterschiedlicher Nierenfunktion.^{13, 14} Während Roussel eine relevante Wirksamkeit bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (keine Differenzierung zwischen Stadium 3A und 3B) sah¹³, fand Ekström diese nur bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz in Stadium 3A.¹⁴

In Abwägung einer abnehmenden Wirksamkeit mit zunehmender Niereninsuffizienz auf der einen Seite und einer zunehmenden Gefahr einer Laktatazidose bei zunehmender Niereninsuffizienz auf der anderen, wurden innerhalb des Änderungsverfahrens die vorliegenden Daten als ausreichend für ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bei Patienten mit Niereninsuffizienz bis zum Stadium 3A (eGFR ≥ 45 – 60 ml/min/m²) bewertet, wenn die risikominimierenden Maßnahmen beachtet werden.

Herzinsuffizienz

Ein weiterer Diskussionspunkt betraf die Behandlung von Typ-2-Diabetikern mit Herzinsuffizienz. Eine Herzinsuffizienz wurde als Risikofaktor für eine Laktatazidose gesehen, da ein geschädigtes Herz eine optimale Sauerstoffversorgung der Organe nicht gewährleisten kann, sodass ein anaerober Abbau der Glukose zu Milchsäure stattfindet. Zu diesem Thema wurden verschiedene Datenbankstudien analysiert unter anderem auch die Metaanalyse von Eurich (2013).¹⁵ Diese zeigte, dass die ursachenunabhängige Sterblichkeit (all-cause mortality) in den Studien konsistent und zum Teil statistisch signifikant bei Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz unter Metformin niedriger als eine Vergleichstherapie war. Innerhalb

REFERENZEN

1. Salpeter SR et al.: Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;14(4):CD002967
2. Kennedy L et al.: Renal status among patients using metformin in a primary care setting. *Diabetes Care.* 2005;28(4):922-924
3. Vasisht KP et al.: Limitations of metformin use in patients with kidney disease: are they warranted? *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(12):1079-1083
4. Hamilton CA: Pharmacological management of type 2 diabetes in patients with CKD. *J Ren Care.* 2012;38(1):59-66
5. Bonnet F et al.: Expert consensus on management of diabetic patients with impairment of renal function. *Diabetes Metab.* 2011;37(2):1-25
6. Bruno G et al.: Highlights from "Italian Standards of Care for diabetes mellitus 2009-2010". *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21(4):302-314
7. <http://www.cprd.com>
8. Richy FF et al.: Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin: a retrospective cohort study. *Diabetes Care.* 2014;37(8):2291-2295
9. Eppenga WL et al.: Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: a population-based cohort study. *Diabetes Care.* 2014;37(8):2218-2224
10. Herrington WG et al.: Metformin: effective and safe in renal disease? *Int Urol Nephrol.* 2008;40(2):411-417
11. Lipska KJ et al.: Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care.* 2011;34(6):1431-1437
12. Veccio S et al.: Metformin accumulation: lactic acidosis and high plasmatic metformin levels in a retrospective case series of 66 patients on chronic therapy. *Clin Toxicol (Phila).* 2014;52(2):129-135
13. Roussel R et al.: Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med.* 2010;170(21):1892-1899

des Änderungsverfahrens wurden die vorgelegten Daten dahingehend beurteilt, dass der Überlebensvorteil, wie er in den epidemiologischen Studien gezeigt wurde, größer ist als das Risiko einer Laktatazidose, wenn die Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden.

Grundsätzlich ist die Aussagekraft retrospektiver Datenbankstudien geringer als die klinischer Studien, da hier nur geeignete Patienten behandelt werden (allocation bias) und man nicht wie bei klinischen Studien von einer gleichmäßigen Zuordnung der Patienten zu den verschiedenen Therapien ausgehen kann. Klinische Studien zu diesem Thema liegen jedoch nicht vor und sind auch nicht zu erwarten. Insgesamt kam man zu dem Schluss, dass die Daten ausreichend sind, die Behandlung von Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz mit Metformin unter Monitoring der Herz- und Nierenfunktion zu erlauben.

Jodierte Kontrastmittel

Jodierte Kontrastmittel können die Nierenfunktion herabsetzen. Dadurch wird die Ausscheidung von Metformin behindert. Die Anreicherung von Metformin im Blut erhöht das Risiko einer Laktatazidose. Die Gabe eines jodierten Kontrastmittels kann damit einen akuten Abfall der Nierenfunktion auslösen, wie er oben als Risikofaktor einer Laktatazidose beschrieben wurde. Das Auftreten einer Hyperglykämie durch das vorübergehende Absetzen des Metformins wurde als weniger schwerwiegend erachtet als das Risiko einer Laktatazidose. Es liegen keine Daten vor, die eine grundlegende Änderung der Produktinformationen rechtfertigen würden. Entsprechend sind die Texte der Fachinformation zwar präzisiert, vereinheitlicht und um den Passus zu Patienten mit Niereninsuffizienz ergänzt, aber nicht grundsätzlich geändert worden.

FAZIT

Die Lockerung der Kontraindikationen in Bezug auf die Behandlung von Patienten mit moderat eingeschränkter Nierenfunktion mit Metformin im Rahmen dieses Änderungsverfahrens berücksichtigt einen in großem Maße stattfindenden Off-Label-Gebrauch bei diesen Patienten. Analysen von Laktatazidosefällen und epidemiologische Studien haben gezeigt, dass weniger die initiale Nierenfunktion, sondern vielmehr die Dekompensation der Nierenfunktion durch ein akutes Ereignis (häufig Gastroenteritis) zum Auftreten einer Laktatazidose führt. Entsprechend ist die Behandlung von niereninsuffizienten Patienten an die Bedingung geknüpft, risikominimierende Maßnahmen, wie z. B. eine regelmäßige Nierenfunktionskontrolle, einzuhalten. Da die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Auftreten einer Laktatazidose von einer zügigen intensivmedizinischen Betreuung abhängt, sollten Risikofaktoren und Prädiktoren Arzt und Patienten bekannt sein.

Patienten mit einer stabilen Herzinsuffizienz können mit Metformin behandelt werden, wenn Herz- und Nierenfunktion regelmäßig kontrolliert werden.

Die vorliegenden Daten rechtfertigen keine grundlegende Änderung der Texte zu jodierten Kontrastmitteln.

14. Ekström N et al.: Effectiveness and safety of metformin in 51675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open.* 2012;2(4):pii: e001076

15. Eurich DT et al.: Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):395-402

// Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen unter intravenöser Therapie mit monoklonalen Antikörpern //

V. HAFNER-BLUMENSTIEL

D. MENTZER

K. WEISSER

(PEI)

Unter der intravenösen Therapie mit monoklonalen Antikörpern kann es zu akuten und verzögerten Reaktionen auf die Antikörpergabe kommen. Darunter fallen Überempfindlichkeitsreaktionen sowie das Zytokinfreisetzungssyndrom und das Tumorlyse-Syndrom. Anhand klinischer Symptome ist eine Unterscheidung zwischen den verschiedenen Reaktionen oft nicht möglich. Die zugrunde liegenden Pathomechanismen sind aber unterschiedlich und je nach den Eigenschaften des Antikörpers von unterschiedlicher Bedeutung. Der Artikel stellt eine Beschreibung und Klassifizierung der häufigsten Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen ausgewählter monoklonaler Antikörper vor.

Unter der intravenösen Therapie mit monoklonalen Antikörpern kann es zu akuten und verzögerten Infusionsreaktionen kommen, die verschiedene Organsysteme des Körpers betreffen können. Diese Reaktionen sind bezüglich der Pathogenese eine heterogene Gruppe. Dahinter können sich allergische und nicht allergische Überempfindlichkeitsreaktionen, aber auch ein Zytokinfreisetzungssyndrom oder ein Tumorlyse-Syndrom verbergen. Eine klinische Unterscheidung zwischen den verschiedenen Reaktionen ist wegen überlappender Symptome oftmals nicht möglich. Auch fehlen einheitliche Begriffsdefinitionen. Daher werden insbesondere die Begriffe Infusionsreaktion und Überempfindlichkeitsreaktion in der wissenschaftlichen Literatur teilweise nicht konsistent verwendet.

UNTERSCHIEDLICHE REAKTIONSZEITPUNKTE DEUTEN AUF UNTERSCHIEDLICHE MECHANISMEN HIN

Einen gewissen Hinweis auf die zugrunde liegenden Mechanismen kann die Beobachtung geben, ob solche Reaktionen vornehmlich nach der ersten Infusion (z. B. bei Zytokinfreisetzungssyndrom, Tumorlyse-Syndrom, präformierten Antikörpern) oder aber erst ab der zweiten oder nachfolgenden Infusionen (z. B. durch Bildung von Anti-Drug-Antikörpern) auftreten. Beispiele für Antikörper, bei denen Reaktionen vornehmlich während oder nach der ersten Infusion auftreten, sind Cetuximab (Reaktion vermittelt durch präformierte IgE-Antikörper oder Zytokinfreisetzung) sowie die Anti-CD20-Antikörper (Rituximab u. a.) mit vor allem durch Zytokinfreisetzung bzw. Tumorlyse ausgelösten Reaktionen. Beispiele für das Auftreten der Reaktionen, die in der Regel nicht bei der ersten, sondern bei nachfolgenden Infusionen auftreten können, sind Infliximab und Tocilizumab.

Ein weiteres wichtiges Kriterium ist der Zeitpunkt des Auftretens der Reaktion nach der Infusion. Infusionsreaktionen können sowohl akut als auch zeitlich stark verzögert auftreten. Späte Reaktionen (> zwei Stunden nach der Infusion) werden für Belimumab und Cetuximab (bis einige Stunden nach der Infusion), Trastuzumab (bis mehr als sechs Stunden nach der Infusion) sowie Ofatumumab, Tocilizumab und Basiliximab (bis 24 Stunden nach der Infusion) beschrieben. Sogar erst mehrere Tage nach der Infusion aufgetretene Angioödeme sind für Panitumumab beschrieben. Bei dem TNF- α -Antagonisten Infliximab erhöht sich das Risiko für verzögerte Reaktionen mit zunehmender Länge des infliximabfreien Intervalls. Eine Zusammenstellung zu Art und Häufigkeit von Infusionsreaktionen sowie zur Bildung von Anti-Drug-Antikörpern bei zentral zugelassenen monoklonalen Antikörpern zur Infusion gibt Tabelle 1.

Die Übersicht beinhaltet nicht solche Antikörper, die ausschließlich extravasal (s. c., i. m., i. p., intravitreal) verabreicht werden. Auch bei solchen Antikörpern kann es zu schweren Überempfindlichkeitsreaktionen inklusive Anaphylaxien sowie zur Bildung von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) kommen.

| Arzneimittel | INN | Spezies | Pharmakologisches Target | Indikation | Inzidenz von IAR* % | Eintrittszeitpunkt | vorwiegend nach Dosis-Nr. | Zytokinfreisetzungs-/ Tumorlyse-Syndrom | Prämedikation empfohlen (Abschnitt 4.2) | Inzidenz von Anti-Drug-Antikörpern (ADA %*) | Zusammenhang ADA/ IAR |
|--------------|----------------------|-------------|-----------------------------|--|-------------------------|--|---------------------------|---|---|---|--|
| Adcetris® | Brentuximab vedotin | chimär | CD30 | Hodgkin-Lymphom, systemisch anaplastisch-großzelliges Lymphom | 11 | sofort und verzögert | keine Angabe | Tumorlyse-Syndrom (bes. Risiko für Patienten mit hoher Tumorlast) | nein; nur nach Auftreten einer infusionsassoziierten Reaktion | 35 | Bei Patienten mit Antikörper gegen Brentuximab vedotin treten infusionsbedingte Reaktionen häufiger und in schwerer Ausprägung auf. |
| Arzerra® | Ofatumumab | human | CD20 | chronisch lymphatische Leukämie | 68 | sofort und verzögert (bis 24 h nach Infusion) | 1 | Tumorlyse-Syndrom und Zytokinfreisetzungs-Syndrom | ja | 0 | keine Angabe |
| Avastin® | Bevacizumab | humanisiert | VEGF | metastasiertes Kolon-, Rektum-, Mamma- und Bronchialkarzinom, Nierenzellkarzinom, Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und Peritonealkarzinom | 5 | sofort | keine Angabe | keine Angabe | nein | 0 | keine Angabe |
| Benlysta® | Belimumab | human | BlyS | systemischer Lupus erythematoses | 17 | sofort und verzögert (bis einige Stunden nach Infusion) | 1–2 | keine Angabe | kann erwogen werden | 0,7 bis 4,8 | Häufigkeit von Infusionsreaktionen war bei Patienten mit positivem Ergebnis für persistierende Antikörper mit den entsprechenden Werten bei ADA-negativen Patienten vergleichbar |
| Entyvio® | Vedolizumab | humanisiert | $\alpha 4\beta 7$ -Integrin | Colitis ulcerosa; Morbus Crohn | 4 | sofort (vor allem während der ersten 2 h nach Infusion) | keine Angabe | keine Angabe | nein | 4 | Insgesamt fand sich keine deutliche Korrelation zwischen der Entwicklung von Anti-Vedolizumab-Antikörpern und dem klinischen Ansprechen oder unerwünschten Ereignissen. |
| Erbix® | Cetuximab | chimär | EGFR | metastasiertes EGFR exprimierendes Kolorektalkarzinom mit Ras-Wildtyp; Plattenepithelkarzinom Kopf- und Halsbereich | > 10 | sofort und verzögert (bis einige Stunden nach Infusion) | 1 | Zytokinfreisetzungssyndrom | ja | 3,4 | keine Angabe |
| Gazyvaro® | Obinutuzumab | humanisiert | CD20 | chronisch lymphatische Leukämie | 65 | sofort (vor allem während der ersten Infusion) | 1 | Tumorlysesyndrom und Zytokinfreisetzungssyndrom | ja (inkl. Tumorlyseprophylaxe mit Urikostatika und Hydratation) | 5,7 | Bei keinem dieser Patienten traten anaphylaktische oder Überempfindlichkeitsreaktionen auf, die als ADA-bedingt betrachtet wurden. |
| Herceptin® | Trastuzumab | humanisiert | HER2 | metastasierter Brustkrebs, Brustkrebs im Frühstadium, metastasiertes Magenkarzinom | 40 | sofort und verzögert (bis >6 h nach Infusion) | 1 (–3) | keine Angabe | kann erwogen werden | bis 7,1 | keine Angabe |
| Kadcycla® | Trastuzumab emtansin | humanisiert | HER2 | metastasierter Brustkrebs | 4,5 | keine Angabe | keine Angabe | Zytokinfreisetzung | nein | 5,3 | keine Angabe |
| Lemtrada® | Alemtuzumab | humanisiert | CD52 | schubförmig remittierende Multiple Sklerose | 91,1 (3% schwerwiegend) | sofort und verzögert (bis 24 h nach Infusion) | keine Angabe | Zytokinfreisetzung | ja | 85 | Es bestand kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Anti-Alemtuzumab-Antikörpern oder hemmenden Anti-Alemtuzumab-Antikörpern und dem Auftreten von infusionsassoziierten Reaktionen. |
| Mabthera® | Rituximab | chimär | CD20 | Non-Hodgkin-Lymphome, chronisch lymphatische Leukämie, rheumatoide Arthritis, Wegener Granulomatose, mikroskopische Polyangiitis | 77 | sofort (schwere Reaktionen vor allem bis zu 2 h nach Infusion) | 1 | Tumorlyse-Syndrom und Zytokinfreisetzungssyndrom | ja (inkl. Tumorlyseprophylaxe mit Urikostatika und Hydratation) | 1,1 | keine Angabe |

Tabelle 1: Angaben zum Auftreten von infusionsassoziierten Reaktionen (IAR) und Anti-Drug-Antikörpern (ADA) in klinischen Studien von in der EU zentral zugelassenen, intravenös anzuwendenden monoklonalen Antikörpern

* höchste in klinischen Studien beobachtete Inzidenz

Quelle: Fachinformation oder öffentlicher Bewertungsbericht (EPAR) zur Zulassung

| Arzneimittel | INN | Spezies | Pharmakologisches Target | Indikation | Inzidenz von IAR % | Eintrittszeitpunkt | vorwiegend nach Dosis Nr. | Zytokinfreisetzungs-/ Tumorlyse-Syndrom | Prämedikation empfohlen (Abschnitt 4.2) | Inzidenz von Anti-Drug-Antikörpern (ADA %*) | Zusammenhang ADA/ IAR |
|-------------------------------------|----------------------|-------------|-------------------------------|--|-------------------------------------|---|---|---|---|---|--|
| Perjeta® | Pertuzumab | humanisiert | HER2 | metastasierter Brustkrebs | 13 | keine Angabe | keine Angabe | Zytokinfreisetzung | nein | 2,8 | Überempfindlichkeitsreaktionen vom Grad 3 standen mit nachweisbaren ADAs in Verbindung. |
| Remicade® Inflectra® Remsima® | Infliximab | chimär | TNF α | rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, ankylosierende Spondylitis Psoriasis-Arthritis, Psoriasis | 18 (Kinder und Jugendliche: bis 35) | sofort und verzögert (erhöhtes Risiko für verzögerte Reaktionen mit zunehmender Länge des Infliximab-freien Intervalls) | 2 | keine Angabe | kann erwogen werden | 14–28 (KI: 12–38) | Antikörper gegen Infliximab wurden mit einer erhöhten Häufigkeit für Infusionsreaktionen in Zusammenhang gebracht. |
| RoActemra® | Tocilizumab | humanisiert | IL-6R | rheumatoide Arthritis, systemische juvenile idiopathische Arthritis, polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis | 6,9 (Kinder: bis 20,2) | sofort und verzögert (bis 24 Stunden nach Infusion); | 2–5 | keine Angabe | nein | 1,6 | Von den 46 Patienten (1,6%), die Anti-Tocilizumab-Antikörper entwickelten, hatten 6 eine damit in Zusammenhang stehende, medizinisch signifikante Überempfindlichkeitsreaktion, die bei 5 zum endgültigen Abbruch der Behandlung führte. |
| Simulect® | Basiliximab | chimär | CD25 (IL-2R alpha-chain) | Prophylaxe der akuten Transplantatabstoßung nach Nierentransplantation | keine Angabe | sofort und verzögert (bis 24 h nach Infusion); | bei Erstanwendung und bei erneuter Anwendung | Zytokinfreisetzung | nein | 1,2 | keine Angabe |
| Soliris® | Eculizumab | humanisiert | C5 | paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, atypisches hämolytisch urämisches Syndrom | keine Angabe | keine Angabe | keine Angabe | keine Angabe | nein | 3 | keine Angabe |
| Sylvant® | Siltuximab | chimär | IL-6 | multizentrische Castleman-Krankheit | 4,8 | keine Angabe | keine Angabe | keine Angabe | nein | 0,2 | kein Hinweis auf verändertes Toxizitätsprofil durch ADA |
| Tysabri® | Natalizumab | humanisiert | α 4 β 1-Integrin | schubförmig remittierende Multiple Sklerose | 23,1 | sofort (während der Infusion oder bis zu 1 h nach Abschluss der Infusion) | Risiko bei den ersten Infusionen am größten (sowie bei erneuter Anwendung nach einem längeren behandlungsfreien Zeitraum) | keine Angabe | nein | 10 | Persistierende Antikörper waren mit einer erhöhten Inzidenz für Überempfindlichkeitsreaktionen assoziiert. |
| Vectibix® | Panitumumab | human | EGFR | metastasiertes kolorektales Karzinom | 4 | sofort und verzögert (auch mehr als 24 h nach Infusion); | keine Angabe | keine Angabe | nein | 3,8 | keine Angabe |
| Yervoy® | Ipilimumab | human | CTLA-4 | fortgeschrittenes Melanom | < 1 | keine Angabe | keine Angabe | keine Angabe | kann erwogen werden | 2 | Insgesamt wurde kein offensichtlicher Zusammenhang zwischen Antikörperentwicklung und Nebenwirkungen beobachtet. |
| Zevalin® | Ibritumomab tiuxetan | murin | CD20 | follikuläres Lymphom | 1–10 | keine Angabe | keine Angabe | keine Angabe | nein | 2,1 | Patienten, die vor Behandlung murine Proteine erhalten haben, müssen auf Anti-Maus-Antikörper getestet werden. |

ÜBEREMPFLINDLICHKEITSREAKTIONEN

Allergischen Überempfindlichkeitsreaktionen liegen immunologische Mechanismen zugrunde. Darunter fallen die auch als Typ I-Reaktion bezeichneten IgE-vermittelten Reaktionen, bei denen aufgrund einer vorangegangenen Sensibilisierung spezifische IgE-Antikörper vorliegen.¹ Sie besetzen die Oberfläche von Mastzellen in zahlreichen Geweben und im Blut. Bei erneutem Kontakt mit dem Allergen kommt es zur Bindung und Kreuzvernetzung der zellständigen IgE-Antikörper, wodurch die Ausschüttung von Botenstoffen induziert wird. Dies führt dazu, dass bereits unmittelbar nach einer Allergenexposition die typischen klinischen Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion bis hin zum anaphylaktischen Schock auftreten können. Hier ist eine Infusionsreaktion erst beim Zweitkontakt mit dem Wirkstoff zu erwarten, es sei denn, es liegen bei Patienten bereits kreuzreagierende IgE-Antikörper vor.

Bei einigen monoklonalen Antikörpern sind spezifische IgE-Antikörper als mögliche Ursache für Überempfindlichkeitsreaktionen identifiziert worden, z. B. bei Infliximab² und Tocilizumab³. Ein Beispiel für das Auftreten einer Kreuzreaktion durch bereits gebildete IgE-Antikörper stellt Cetuximab dar (siehe unten).

| Überempfindlichkeitsreaktion | Zytokinfreisetzungssyndrom | Tumorlyse-Syndrom |
|--|---|---|
| Bronchospasmus Giemen Dyspnoe Hypotonie/Hypertonie Arzneimittelfieber Ödem/Angioödem Flush Ausschlag Urtikaria | Arthralgie/Myalgie Bronchospasmus Husten Schwindel arzneimittelassoziertes Fieber Müdigkeit (Asthenie, Lethargie, Unwohlsein) Dyspnoe Kopfschmerzen Hypotonie/Hypertonie Übelkeit/Erbrechen Ausschlag/Abschuppung Urtikaria Pruritus Schüttelfrost Schwitzen Tachykardie Verschlimmerung von Tumorschmerzen | Labor Hyperurikämie Hyperkaliämie Hyperphosphatämie Hypokalzämie Erhöhung der Laktatdehydrogenase-Werte (LDH) klinische Symptome akutes Nierenversagen Krämpfe Herzrhythmusstörungen |

Kasten:
Klinische Zeichen und Symptome, die bei einer Überempfindlichkeitsreaktion, einem Zytokinfreisetzungssyndrom und einem Tumorlyse-Syndrom auftreten können

Quelle: modifiziert nach ⁷ und ⁸

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen können aber auch nicht IgE-vermittelt sein, z. B. durch Immunkomplexbildung mit IgG-Antikörpern. Hier kommen vor allem die aufgrund der Immunogenität des monoklonalen Antikörpers gebildeten Anti-Drug-Antikörper infrage. Auch hier wäre eine entsprechende Infusionsreaktion erst beim Zweitkontakt mit dem Wirkstoff zu erwarten.

Solche Reaktionen können ähnlich einer Serumkrankheit verzögert (vier bis zehn Tage nach Infusion) auftreten und sich durch Immunkomplexablagerung mit nachfolgender Schädigung des umliegenden Gewebes in Haut, Gelenken (Arthralgie) oder Nieren manifestieren.⁴ Solche Reaktionen sind zum Beispiel für Rituximab beschrieben worden.⁵

Überempfindlichkeitsreaktionen können auch eine nicht allergische (nicht immunologische Ursache) haben (früher häufig als anaphylaktoide Reaktionen bezeichnet) und bei einem Erstkontakt auftreten. Die möglichen klinischen Symptome, die bei Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, sind im Kasten unten dargestellt.

Diagnostische Tests zum Nachweis einer immunologisch vermittelten Überempfindlichkeitsreaktion (Hauttests, Antikörpernachweistests) sind inzwischen für einige monoklonale Antikörper entwickelt worden.⁶ Die diagnostische Güte dieser Testverfahren wird derzeit diskutiert.

CETUXIMAB: ÜBEREMPFLINDLICHKEITSREAKTIONEN DURCH BEREITS GEBILDETE IGE-ANTIKÖRPER

Cetuximab (Erbix[®]) ist ein chimärer monoklonaler IgG1-Antikörper, der spezifisch gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor EGFR gerichtet ist. Er wird zur Behandlung des metastasierenden, EGFR-exprimierenden kolorektalen Karzinoms und zur Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich eingesetzt. 2008 wurden erstmals in den USA bei Patienten mit einer allergischen Reaktion auf Cetuximab spezifische IgE-Antikörper gegen eine spezifische Zuckerstruktur („alpha-Gal“) in einer Region des antigenbindenden Fragments nachgewiesen.⁹ Diese IgE schienen in bestimmten Regionen der USA gehäuft aufzutreten und auch für Allergien auf rotes Fleisch verantwortlich zu sein.¹⁰

Die hieraus resultierenden anaphylaktischen Reaktionen können typischerweise bereits innerhalb weniger Minuten während der ersten Infusion auftreten, gehen häufig mit Bronchospasmus und Urtikaria einher und können trotz Gabe einer Prämedikation auftreten (siehe dazu Bulletin 1/2014¹¹). Daher ist insgesamt davon auszugehen, dass das Risiko für anaphylaktische Reaktionen bei Patienten mit einer bekannten Allergie gegen rotes Fleisch oder Zeckenbisse oder bei positiver IgE-Antikörpertestung gegen Cetuximab stark erhöht ist.¹²

Auch ein Zytokinfreisetzungssyndrom wird unter der Therapie mit Cetuximab beschrieben.¹³ Es tritt typischerweise innerhalb einer Stunde nach Infusion auf und geht weniger häufig mit Bronchospasmus und Urtikaria einher. Auch dieses ist normalerweise im Rahmen der ersten Infusion am stärksten ausgeprägt. Sehr häufig sind leichte oder mittelschwere Infusionsreaktionen mit Symptomen wie Fieber, Schüttelfrost, Schwindel oder Atemnot. Eine Abgrenzung zu den IgE-vermittelten Überempfindlichkeitsreaktionen ist mittels der klinischen Symptomatik oft nicht möglich.

Eine Recherche in der Nebenwirkungsdatenbank des PEI zu spontan gemeldeten Verdachtsfällen einer Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktion mit tödlichem Ausgang unter Therapie mit Erbix[®] seit der Zulassung (2004) aus Deutschland ergab 28 Fälle (die Recherche umfasste eine standardisierte MedDRA-Suche für die Begriffe „Hypersensitivity“ und „Anaphylaxie“ sowie den „preferred term“ „in-

fusion related reaction“, Stand 31.12.2014). Aufgrund der Beschreibung der Fälle durch die Meldenden wurden 13 Fälle wegen anderer Todesursachen ausgeschlossen.

Bei 15 Patienten im Alter von 53 bis 86 Jahren wurden Symptome, die auf eine Überempfindlichkeitsbeziehungsweise eine Infusionsreaktion als Todesursache hinweisen, vom Meldenden mitgeteilt. Bei 13 dieser Patienten traten erste Symptome innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Infusion auf, bei neun Patienten traten die Reaktionen bereits während oder bis 30 Minuten nach Infusionsende auf. In zwei Fällen wurden gar keine Angaben zur Zahl der Infusionen und dem Zeitintervall zwischen Infusionsbeginn und Auftreten der Symptome gemacht.

Da die meisten gemeldeten Verdachtsfälle von Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktionen im engen zeitlichen Zusammenhang zur Erstgabe von Cetuximab stehen, ist ein besonderes Augenmerk auf eine engmaschige Beobachtung der Patienten bei Cetuximabgabe vor allem während der ersten Anwendung sowie direkt danach zu legen. Es sind inzwischen erste Ergebnisse mit einem Haut(Prick)-Test¹⁴ und mit Methoden zur Detektion spezifischer IgE-Antikörper im Blut^{15, 16} publiziert worden, deren prädiktiver Wert noch weiter untersucht werden sollte.

Auch gibt es Berichte über erfolgreiche Desensibilisierungsbehandlungen mit Cetuximab.¹⁷

ÜBEREMPFLINDLICHKEITSREAKTIONEN DURCH ANTI-DRUG-ANTIKÖRPER

In Tabelle 1 (Seiten 16/17) ist die in klinischen Studien mit monoklonalen Antikörpern beobachtete Inzidenz der Bildung von Anti-Drug-Antikörpern sowie die Beobachtungen zu einem Zusammenhang mit Infusionsreaktionen dargestellt. Hierbei ist zu beachten, dass der Nachweis von Antikörpern von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird, z. B. der Testmethode, dem Zeitpunkt der Probensammlung, der Handhabung des Untersuchungsmaterials, der Begleitmedikation und den zugrunde liegenden Krankheiten. Ein Vergleich der Häufigkeit des Auftretens von Antikörperbildung zwischen verschiedenen monoklonalen Antikörpern ist daher nur eingeschränkt möglich.

Die Daten zeigen, dass die Spezies des Antikörpers (chimär, humanisiert, human) nicht zwingend das beobachtete Ausmaß der Immunogenität voraussagt. Zwar sind die monoklonalen Antikörper mit der höchsten ADA-Häufigkeit chimären bzw. humanisierten Ursprungs, aber auch humane Antikörper können noch eine signifikante Immunogenität aufweisen (siehe Tabelle 1). Inzwischen ist bekannt, dass einzelne Aminosäuren für die Immunogenität entscheidender sein können als die prozentuale Homologie zum humanen Antikörper.¹⁰

Die Bildung von ADA ist nur teilweise mit dem Auftreten von Infusions-/Überempfindlichkeitsreaktionen assoziiert. So wurde bei einigen Antikörpern (Infliximab, Natalizumab, Pertuzumab, Brentuximab vedotin) in klinischen Studien ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von ADA und der Häufigkeit oder Schwere von Infusionsreaktionen beobachtet. Für die meisten monoklonalen Antikörper war jedoch kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Antikörperbildung und Infusions-/Überempfindlichkeitsreaktionen festzustellen (siehe Tabelle 1).

ZYTOKINFREISETZUNG

Zusätzlich zu Überempfindlichkeitsreaktionen können Infusionsreaktionen unter Therapie mit monoklonalen Antikörpern auch durch eine Freisetzung von Zytokinen und anderen Botenstoffen verursacht werden. Beim Zytokinfreisetzungssyndrom führt die Bindung des monoklonalen Antikörpers an seinen Liganden zu einer überschießenden Freisetzung insbesondere der Entzündungsmediatoren

TNF-alpha, Interferon-gamma und Interleukin-6. Die Zytokinfreisetzung führt bei dem betroffenen Patienten zu grippeähnlichen Symptomen wie Fieber, Schüttelfrost und Myalgien. Weitere klinische Zeichen und Symptome eines Zytokinfreisetzungssyndroms sind im Kasten auf Seite 18 dargestellt. Das Zytokinfreisetzungssyndrom ist normalerweise im Rahmen der ersten Infusion am stärksten ausgeprägt.

Neben Cetuximab (siehe oben) ist auch bei Antikörpern, die gegen das Transmembran-Antigen CD20 gerichtet sind, ein Zytokinfreisetzungssyndrom und bei Vorliegen eines Tumors auch ein Tumorlyse-Syndrom beschrieben.

Der chimäre Maus/Mensch-Antikörper Rituximab bindet spezifisch an das Transmembran-Antigen CD20 auf B-Lymphozyten und kann immunologische Reaktionen bewirken, die eine B-Zell-Lyse vermitteln. Rituximab ist seit Juni 1998 zur Behandlung Erwachsener bei Non-Hodgkin-Lymphom, chronischer lymphatischer Leukämie, rheumatoider Arthritis und Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis zugelassen. Bei 77 Prozent der mit Rituximab behandelten Patienten sind Infusionsreaktionen jeglicher Art beschrieben worden. Darunter wurde bei zehn Prozent der Patienten das Zytokinfreisetzungssyndrom, begleitet von Hypotonie und Bronchospasmus beschrieben. Bei Auftreten eines schweren Zytokinfreisetzungssyndroms kann es zu schwerer Dyspnoe kommen, die häufig von Bronchospasmus und Hypoxie zusätzlich zu Fieber, Schüttelfrost, Rigor, Urtikaria und Angioödem begleitet wird. Möglich ist auch Atemversagen mit Todesfolge. Das Syndrom manifestiert sich häufig innerhalb der ersten oder zweiten Stunde nach Beginn der ersten Infusion. Bei Patienten, die ein schweres Zytokinfreisetzungssyndrom entwickeln, muss die Infusion sofort unterbrochen und eine aggressive symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

TUMORLYSE-SYNDROM – EINE MASSIVE METABOLISCHE ENTGLEISUNG

Beim Tumorlyse-Syndrom kommt es durch den massiven Zerfall der Tumorzellen zu einer metabolischen Entgleisung. Das Zellinnere, reich an Kalium, Phosphat und Harnsäure, strömt aus. Gleichzeitig kommt es durch Bindung an Phosphat zu einem Absinken des Kalziumspiegels. Dies kann unter anderem zu Herzrhythmusstörungen und akutem Nierenversagen bis zum Tod führen. Das Tumorlyse-Syndrom wird besonders häufig bei Patienten mit hämatologischen Tumoren mit einer raschen Zellteilungsrate beschrieben, so wie zum Beispiel beim B-Zell-Lymphom. Nach der am häufigsten genutzten Definition von Cairo und Bishop⁸ kann man das Tumorlyse-Syndrom einteilen in ein Labor-Tumorlyse-Syndrom, bei dem es lediglich zum Auftreten einer Laborwertveränderung kommt, und in ein klinisches Tumorlyse-Syndrom, wenn entsprechend eine klinische Symptomatik hinzukommt (siehe Kasten Seite 18).

Ebenso wie bei dem chimären CD20-Antikörper Rituximab ist unter den humanisierten (Obinutuzumab) und humanen (Ofatumumab) CD20-Antikörpern das Auftreten von Tumorlyse beschrieben worden. Um das Risiko eines Tumorlyse-Syndroms zu vermindern, wird zum Teil für Patienten mit hoher zirkulierender Lymphozytenzahl zwölf bis 48 Stunden vor Behandlungsbeginn eine Prophylaxe mit einer adäquaten Hydratation sowie die Gabe von Urikostatika (z. B. Allopurinol) empfohlen.¹⁸

Auch für das seit 2012 gegen seltene Lymphomerkkrankungen zugelassene Antikörper-Drug-Konjugat Brentuximab vedotin (Adcetris[®]) gehört das Tumorlyse-Syndrom zu den bekannten Reaktionen. Zudem ist die Inzidenz von ADA sehr hoch (35 %), mit einer deutlichen Assoziation zwischen ADA und dem Auftreten von infusionsassoziierten Reaktionen (IAR).

REFERENZEN

1. Johansson SG et al.: Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):832-836
2. Vultaggio A et al.: Anti-infliximab IgE and non-IgE antibodies and induction of infusion-related severe anaphylactic reactions. *Allergy.* 2010;65(5):657-661
3. Fachinformation RoActemra®
4. Hansel TT et al.: The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(4):325-338
5. Goto S et al.: Serum sickness with an elevated level of human anti-chimeric antibody following treatment with rituximab in a child with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol.* 2009;89(3):305-309
6. Corominas M et al.: Hypersensitivity Reactions to Biological Drugs *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24(4):212-225
7. Chung CH: Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. *Oncologist.* 2008a;13:725-732
8. Mirrakhimov et al.: Tumor lysis syndrome: A clinical review. *World J Crit Care Med.* 2015;4(2):130-138
9. Chung CH et al.: Cetuximab-Induced Anaphylaxis and IgE Specific for Galactose- α -1,3-Galactose. *N Engl J Med.* 2008b;358(11):1109-1117
10. Berg EA et al. Drug allergens and food – the cetuximab and galactose- α -1,3-galactose story. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014 Feb;112(2):97-101
11. Schmitt PM: Cetuximab (Erbix®) und das potenzielle Risiko anaphylaktischer Reaktionen durch präexistierende IgE. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit.* 2015;1:18-22; http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/bulletin-zur-arzneimittelsicherheit/2014/1-2014.pdf?__blob=publicationFile&v=10
12. Fachinformationen Erbitux®
13. Kang SP et al.: Infusion-related and hypersensitivity reactions of monoclonal antibodies used to treat colorectal cancer – identification, prevention, and management. *J Support Oncol.* 2007;5(9):451-457
14. Michel S et al.: Skin prick test and basophil reactivity to cetuximab in patients with IgE to alpha-gal and allergy to red meat. *Allergy.* 2014;69(3):403-405
15. Dupont B et al.: Risk factors associated with hypersensitivity reactions to cetuximab: anti-cetuximab IgE detection as screening test. *Future Oncol.* 2014;10(14):2133-2140
16. Maier S et al.: A retrospective analysis of cross-reacting cetuximab IgE antibody and its association with severe infusion reactions. *Cancer Med.* 2015;4(1):36-42
17. Hong DI et al.: Allergy to monoclonal antibodies: cutting-edge desensitization methods for cutting-edge therapies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012;8(1):43–54
18. Fachinformationen Gazyvaro® und Mabthera®

FAZIT

- Infusionsassoziierte Reaktionen sind ein bekanntes Risiko unter Therapie mit intravenös verabreichten monoklonalen Antikörpern. Diese sind zumeist leichte bis mittelschwere Reaktionen. Allerdings kommen selten auch lebensbedrohliche Reaktionen vor.
- Auch ein verzögertes Auftreten von Infusions- bzw. Überempfindlichkeitsreaktionen mehrere Stunden bis Tage nach der Infusion ist beschrieben worden.
- Es gibt keine einheitlichen Begriffsdefinitionen, daher werden die Begriffe Infusionsreaktion und Überempfindlichkeitsreaktion uneinheitlich verwendet.
- Besonderes Augenmerk ist auf die Möglichkeit präformierter IgE-Antikörper gegen Cetuximab zu richten. Eine engmaschige Beobachtung der Patienten bei Cetuximabgabe während sowie direkt nach der Infusion – vor allem bei der ersten Anwendung – ist erforderlich.
- Spezifische Empfehlungen der Hersteller zu Prämedikation und Überwachung des Patienten sowie zu den Kriterien für den Abbruch bzw. die Fortführung der Therapie sollten eingehalten werden.

// Das Europäische Register klinischer Prüfungen (EU-CTR) //

H. KRAFFT

(PEI)

Die Möglichkeiten, sich über klinische Studien zu informieren, sind heute vielfältig. Eine Suche im Internet führt häufig zu Portalen wie ClinicalTrials.gov der U.S. National Institutes of Health oder der International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)¹ der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Weniger bekannt sind häufig die Internetseiten, die umfangreichere Informationen zu klinischen Prüfungen in Europa bereithalten, wie die Arzneimittelinformation zu klinischen Prüfungen im PharmNet.Bund/DIMDI² oder das Europäische Register klinischer Prüfungen (EU-CTR; www.clinicaltrialsregister.eu³), das im Folgenden kurz vorgestellt wird.

WELCHE INFORMATIONEN ENTHÄLT DAS EU-CTR?

Das EU-CTR enthält alle klinischen Prüfungen in Europa seit Inkrafttreten der Richtlinie 2001/20/EG im Jahr 2004, die bestimmte Voraussetzungen erfüllen. Die Angaben sind meistens in englischer Sprache. Anfang Juni 2015 enthielt das EU-CTR 25.651 klinische Prüfungen, darunter 3.708 Prüfungen mit Prüfungsteilnehmern unter 18 Jahren. Die wesentlichen Voraussetzungen und Inhalte, um in der Datenbank gelistet zu werden, sind u.a.:

- klinische Prüfungen mit Arzneimitteln
- klinische Prüfungen der Phasen II-IV mit Erwachsenen mit Prüfstellen in der EU/EEA (Europäische Union/europäischer Wirtschaftsraum, European Economic Area); jeweils durch die zuständige Behörde genehmigt und durch die zuständige Ethikkommission positiv bewertet
- pädiatrische klinische Prüfungen der Phasen I-IV mit Prüfstellen innerhalb und außerhalb der EU/EEA

Im Wesentlichen werden beim Vorliegen der oben genannten Voraussetzungen folgende Informationen des Prüfplans veröffentlicht:

- Studiendesign
- Sponsor der klinischen Prüfung
- Prüfsubstanz (Handelsname oder Wirkstoffname)
- untersuchte Erkrankung
- Status der klinischen Prüfung (aktiv, beendet u. a.)

Diese Informationen werden durch die zuständigen Behörden in Europa in die Datenbank eingepflegt und aktualisiert. Die Veröffentlichung im EU-CTR erscheint sofort nach der Genehmigung/positiven Bewertung.

Nach Abschluss einer klinischen Prüfung kann durch den Sponsor der klinischen Prüfung ein Abschlussbericht eingestellt werden, der die wesentlichen Ergebnisse inklusive etwaiger Nebenwirkungen enthält. Anfang Juni 2015 waren jedoch beispielweise für Deutschland im EU-CTR bei 7.961 gelisteten klinischen Prüfungen (davon 4.581 vor dem 1.6.2014 beendet) nur 647 Abschlussberichte zu finden.

SUCHE IM EU-CTR

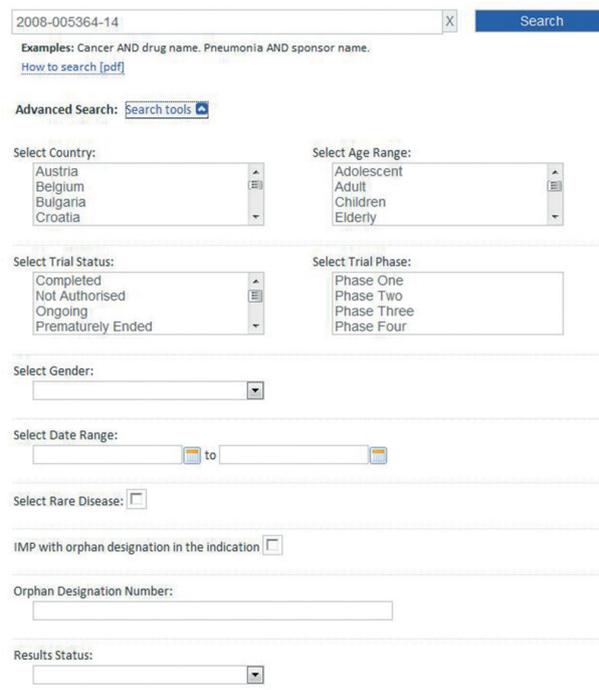
Auf zwei verschiedene Arten können die gewünschten Informationen gesucht werden: mit der einfachen Suche und der Fortgeschrittenen-Suche.

Bei der einfachen Suche werden in ein Suchfeld Stichworte wie der Name der Erkrankung, des Arzneimittels, des Sponsors oder die EudraCT-Nummer eingegeben.



The screenshot shows the top navigation bar of the EU Clinical Trials Register with the logo and 'EU Clinical Trials Register' text, and a 'Help' link. Below the navigation bar are links for 'Home & Search', 'Joining a trial', 'Contacts', and 'About'. The main heading is 'Clinical trials for bevacizumab'. The text explains that the register allows searching for protocol and results information on interventional clinical trials in the EU/EEA and those linked to paediatric medicine development. It provides statistics: 25740 clinical trials with a EudraCT protocol, 3735 conducted with subjects less than 18 years old, and 18612 older paediatric trials. A search box contains 'bevacizumab' and a 'Search' button. Below the search box are examples, a 'How to search [pdf]' link, and an 'Advanced Search: Search tools' link.

Bei der Fortgeschrittenen-Suche können die klinischen Prüfungen nach bestimmten Kriterien wie Mitgliedstaat, Alter der Prüfungsteilnehmer, Status und Phase der klinischen Prüfung, Geschlecht, Genehmigungsdatum, seltene Leiden oder Abschlussbericht eingegrenzt werden. Ein ausführliches Hilfedokument⁴ der Agentur erklärt die technischen Details der Suche:



The screenshot shows the advanced search form with various filters. The search box contains '2008-005364-14'. Below the search box are examples, a 'How to search [pdf]' link, and an 'Advanced Search: Search tools' link. The form includes several dropdown menus and checkboxes: 'Select Country' (Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia), 'Select Age Range' (Adolescent, Adult, Children, Elderly), 'Select Trial Status' (Completed, Not Authorised, Ongoing, Prematurely Ended), 'Select Trial Phase' (Phase One, Phase Two, Phase Three, Phase Four), 'Select Gender', 'Select Date Range' (with calendar icons), 'Select Rare Disease' (checkbox), 'IMP with orphan designation in the indication' (checkbox), 'Orphan Designation Number' (text input), and 'Results Status' (dropdown menu).

Die Suchergebnisse werden wie folgt ausgegeben:

Trials with a EudraCT protocol (31) Paediatric studies in scope of Art45 of

31 result(s) found for: bevacizumab . Displaying page 1 of 2. 1 2 Next»

| | | |
|--|---|-------------------------------|
| EudraCT Number: 2006-004634-32 | Sponsor Protocol Number: ML18147 | Start Date: 2006-11-09 |
| Sponsor Name: F. Hoffmann-La Roche Ltd | | |
| Full Title: A randomized, open-label phase III Intergroup study: Effect of adding Bevacizumab to cross over fluoropyrimidine based chemotherapy (CTx) in patients with metastatic colorectal cancer and disease p... | | |
| Medical condition: metastatic colorectal cancer | | |
| Disease: | Version | SOC Term |
| | 8.1 | 10052362 |
| Classification Code | Term | Level |
| | Metastatic colorectal cancer | LLT |
| Population Age: Adults, Elderly | | Gender: Male, Female |
| Trial protocol: AT (Completed) FI (Completed) FR (Ongoing) ES (Completed) DE (Completed) CZ (Completed) SE (Completed) DK (Completed) PT (Completed) NL (Completed) BE (Completed) EE (Completed) | | |
| Trial results: View results | | |

Neben den administrativen Angaben, wie EudraCT-Nummer, Sponsor-Protokollnummer, Studientitel und Angaben zu den Prüfungsteilnehmern, ist auch der Stand der Durchführung und ob ein Abschlussbericht vorhanden ist, auf einen Blick zu sehen. Die Daten sind allerdings nur so aktuell wie die Einträge der Mitgliedstaaten. So kann es durchaus sein, dass bereits ein Abschlussbericht vorliegt, obwohl die Studie scheinbar noch aktiv ist.

Detailliertere Informationen zu der jeweiligen Studie erhält man durch Anklicken des entsprechenden Landes (z. B. DE) innerhalb einer Kurzvorstellung der Studie unter Trial Protocol (siehe Abbildung oben).

Summary

| | |
|--|------------------------------|
| EudraCT Number: | 2006-004634-32 |
| Sponsor's Protocol Code Number: | ML18147 |
| National Competent Authority: | Germany - PEI |
| Clinical Trial Type: | EEA CTA |
| Trial Status: | Completed |
| Date on which this record was first entered in the EudraCT database: | 2008-11-28 |
| Trial results | View results |

Index

- [A. PROTOCOL INFORMATION](#)
- [B. SPONSOR INFORMATION](#)
- [C. APPLICANT IDENTIFICATION](#)
- [D. IMP IDENTIFICATION](#)
- [D.8 INFORMATION ON PLACEBO](#)
- [E. GENERAL INFORMATION ON THE TRIAL](#)
- [F. POPULATION OF TRIAL SUBJECTS](#)
- [G. INVESTIGATOR NETWORKS TO BE INVOLVED IN THE TRIAL](#)
- [N. REVIEW BY THE COMPETENT AUTHORITY](#)
- [P. END OF TRIAL](#)

A. Protocol Information

| | | |
|-------|--|--|
| A.1 | Member State Concerned | Germany - PEI |
| A.2 | EudraCT number | 2006-004634-32 |
| A.3 | Full title of the trial | A randomized, open-label phase III Intergroup study: Effect of adding Bevacizumab to cross over fluoropyrimidine based chemotherapy (CTx) in patients with metastatic colorectal cancer and disease progression under first-line standard CTx / Bevacizumab combination. |
| A.4.1 | Sponsor's protocol code number | ML18147 |
| A.7 | Trial is part of a Paediatric Investigation Plan | Information not present in EudraCT |
| A.8 | EMA Decision number of Paediatric Investigation Plan | |

B. Sponsor Information

| | | |
|---|--|--------------------------|
| B.Sponsor: 1 | | |
| B.1.1 | Name of Sponsor | F. Hoffmann-La Roche Ltd |
| B.1.3.4 | Country | Switzerland |
| B.3.1 | Status of the sponsor | Commercial |
| B.3.2 | | |
| B.4 Source(s) of Monetary or Material Support for the clinical trial: | | |
| B.4.1 | Name of organisation providing support | |
| B.4.2 | Country | |
| B.5 Contact point designated by the sponsor for further information on the trial | | |
| B.5.1 | Name of organisation | |
| B.5.2 | Functional name of contact point | |

Die Informationen unter Objective of the trial (E2) bieten zwar betroffenen Personen, Angehörigen oder ihren Ärzten die Möglichkeit zu prüfen, ob die Teilnahme an einer klinischen Prüfung infrage kommt (siehe Abbildung unten). Leider werden jedoch die Prüfstellen nicht genannt, um die Kontaktaufnahme von potenziellen Prüfungsteilnehmern zu erleichtern.

| E.2 Objective of the trial | | |
|----------------------------|-----------------------------------|---|
| E.2.1 | Main objective of the trial | To assess Overall survival (OS) |
| E.2.2 | Secondary objectives of the trial | <ul style="list-style-type: none"> - To assess OS from time of starting first line therapy - To assess PFS (after first progression) overall and on treatment population - To evaluate the Response rate (RECIST) - To evaluate the Safety profile in both arms <p>Exploratory objectives:</p> <ul style="list-style-type: none"> - To investigate the correlation between biomarkers (in tumor and blood) associated with metastatic colorectal cancer and therapeutic response to Bevacizumab and different chemotherapy regimens |
| E.2.3 | Trial contains a sub-study | No |
| E.3 | Principal inclusion criteria | <ul style="list-style-type: none"> - Patients with histological confirmed diagnosis of metastatic CRC and disease progression (at least one measurable lesion according to RECIST assessed by investigator, documented by CT or MRI), previously treated with first-line Therapy (Bevacizumab and Fluoropyrimidin / Oxaliplatin based or Bevacizumab and Fluoropyrimidin/ Irinotecan based CTx) and no candidates for primary metastectomy. - Evaluation of tumour disease according to RECIST by investigator, 4 weeks or less prior to start of study treatment - No major surgery within 4 weeks prior to start of study treatment. Wound healing has to be completed - Age ≥18 years - ECOG ≤ 2 - Signed written informed consent - Fertile women and men of childbearing potential (<2 years after last menstruation in women) must use effective means of contraception (oral contraceptives, intrauterine contraceptive device, barrier method of contraception in conjunction with spermicidal jelly or surgically sterile) |
| E.4 | Principal exclusion criteria | <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosis of progression of disease more than 3 m after last Bevacizumab (BV) administration • First Line patients who had a PFS in first-line of < 3 m • Patient receiving less than 3 consecutive months of BV in first line therapy • Treatment with any other investigational agent or other biological agent (e.g. cetuximab) or participation in another clinical trial (except participation in trial ML20907 in The Netherlands or participation in trial SAKK 4J/06 in Switzerland) within 30 days prior to start of study treatment • Concomitant use with St John's Wort (for capecitabine based CTx) <ul style="list-style-type: none"> • Inadequately controlled hypertension (defined as systolic blood pressure > 150 mmHg and/or diastolic blood pressure > 100 mmHg) • Prior history of hypertensive crisis or hypertensive encephalopathy • NYHA Class II or greater CHF • History of myocardial infarction or unstable angina within 6 m prior to start of study treatment • Known CNS disease, except for treated brain metastasis (treated brain metastases are defined as having no evidence of progression or haemorrhage after treatment and no ongoing requirement for dexamethasone, as ascertained by clinical examination and brain imaging during the screening period. Anticonvulsants are allowed. Treatment for brain metastases may include whole brain radiotherapy, radiosurgery or a combination as deemed appropriate by the treating physician. Patients with CNS metastases treated by neurosurgical resection or brain biopsy performed within 3 m of start of study therapy will be excluded. • Significant vascular disease (e.g. aortic aneurysm requiring surgical intervention, pulmonary embolism or recent peripheral arterial thrombosis) within 6 m prior start of study treatment. • History of haemoptysis (2 ½ tsp of bright red blood per episode) within 1 m prior start of study treatment • Evidence of bleeding diathesis or significant coagulopathy (in absence of therapeutic anticoagulation) • Major surgical procedure, open biopsy, or significant traumatic injury within 28 d prior to start of study therapy, or anticipation of need for major surgical procedure during the course of the study |

REFERENZEN

1. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP); www.who.int/ictrp/en/
2. PharmNet.Bund; Klinische Prüfungen; <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
3. EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu
4. https://www.clinicaltrialsregister.eu/doc/How_to_Search_EU_CTR.pdf#zoom=100,0,0

FAZIT

Das Europäische Register klinischer Prüfungen (EU-CTR) bietet eine gute Möglichkeit, sich über laufende und abgeschlossene klinische Prüfungen in Europa zu informieren. Eine Vielzahl an Informationen steht sowohl über eine einfache als auch eine Fortgeschrittenen-Suche zur Verfügung.

Patienten, Angehörige und Ärzte können beispielsweise anhand der Ein- und Ausschlusskriterien prüfen, ob die Teilnahme an einer klinischen Prüfung infrage kommt. Die deutschen Bundesoberbehörden (PEI und BfArM) stellen die klinischen Prüfungen und aktuelle Daten hierzu ein. Für die fristgerechte Einstellung der Ergebnisberichte sind allein die jeweiligen Sponsoren verantwortlich.

// Medikationsfehler im Fokus der Forschung und Pharmakovigilanz //

K. KAUMANNNS

C. KAYSER

N. PAESCHKE

D. VON MALLEK

J. STINGL

(BfArM)

Unter „Medikationsfehler“ versteht man ein „Abweichen von dem für den Patienten optimalen Medikationsprozess, das zu einer grundsätzlich vermeidbaren Schädigung des Patienten führt oder führen könnte. Medikationsfehler können jeden Schritt des Medikationsprozesses betreffen und von jedem am Medikationsprozess Beteiligten ... verursacht werden.“¹ Sie sind sowohl ein gesundheitsrelevantes als auch ein gesellschaftliches und letztlich auch ein ökonomisches Problem. Aufgrund der prinzipiellen Vermeidbarkeit von Schädigungen für Patienten sind Beachtung und Minimierung von Medikationsfehlern für das öffentliche Gesundheitswesen geboten und für die Forschung von zunehmender Bedeutung.

U. KÖBERLE

AF. ALY

K. BRÄUTIGAM

T. STAMMSCHULTE

U. GUNDERT-REMY

(AkdÄ)

In diesem Zusammenhang ist die Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, die am 1. Juli 2012 in Kraft getreten ist, besonders wichtig. Dadurch wurde für die Mitgliedstaaten der Europäischen Union die Definition für „Nebenwirkung“ (Unerwünschte Arzneimittelwirkung, englisch: adverse drug reaction, ADR, die Begriffe werden hier synonym verwendet) geändert. Nebenwirkungen, die bei der Anwendung eines Arzneimittels innerhalb und jetzt auch außerhalb der Zulassungsbedingungen (also auch im Rahmen von Medikationsfehlern) auftreten, fallen unter den Begriff der „Nebenwirkung“ und sollen auch im Pharmakovigilanzsystem des jeweiligen Mitgliedslandes erfasst werden.²

Damit wird die Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) neben der Arzneimittelsicherheit in Europa wichtiger Bestandteil der Pharmakovigilanz. Die Pharmakovigilanz umfasst daher die Gesamtheit der Maßnahmen zur Entdeckung, Erfassung, Bewertung und Vorbeugung von Nebenwirkungen sowie anderen arzneimitteltherapiebezogenen Problemen, die bei der Anwendung von Arzneimitteln auftreten. Nach Inkrafttreten der Pharmakovigilanzrichtlinie 2010/84/EG hat sie nunmehr zwei wesentliche Funktionen:

- die Gewährleistung der Sicherheit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (Arzneimittelsicherheit) sowie
- die Förderung einer sicheren und effektiven Verwendung von Arzneimitteln im Medikationsprozess (Arzneimitteltherapiesicherheit, AMTS).

Dies geht auch aus der entsprechenden Beschreibung der Guideline „Good Pharmacovigilance Practices“ (GVP) hervor.³ In Deutschland war der Nebenwirkungsbegriff allerdings auch schon vor Umsetzung der RL 2001/83/EG weiter gefasst worden.

ERWEITERTE MELDEPFLICHT VON NEBENWIRKUNGEN

Aufgrund der geänderten Definition für eine Nebenwirkung besteht für pharmazeutische Unternehmer jetzt die rechtliche Verpflichtung, auch solche Nebenwirkungen zu melden, die bei

- Überdosierung,
- Fehlgebrauch,
- Missbrauch,
- Medikationsfehlern sowie
- bei beruflicher Exposition auftreten.⁴

Für die Umsetzung der Meldeverpflichtung ist es daher notwendig, den Begriff Medikationsfehler inhaltlich zu definieren und gegenüber dem Missbrauch, dem Fehlgebrauch und dem Off-Label-Use abzugrenzen sowie darüber hinaus den Begriff des Medikationsfehlers weiter zu kategorisieren.

Eine EU-weit einheitliche und akzeptierte Definition für den Medikationsfehler gibt es bisher noch nicht. Als Arbeitshilfe wird im Modul VI der Guideline „Good Pharmacovigilance Practices“ (GVP) von 2012 die folgende Entscheidungshilfe angeboten:⁵

VI.B.6.3. Reports of overdose, abuse, off-label use, misuse, medication error or occupational exposure or Medication error

“For the purpose of this Module, medication error refers to any unintentional error in the prescribing, dispensing, or administration of a medicinal product while in the control of the healthcare professional, patient or consumer.”

Der Off-Label-Use grenzt sich daher vom Medikationsfehler deutlich ab, da er ein beabsichtigtes (englisch: intentional), das heißt bewusstes Handeln voraussetzt. Gleiches gilt auch für den Missbrauch (abuse, zum Beispiel Opiatabhängigkeit) und den beabsichtigten Fehlgebrauch (misuse, zum Beispiel Lutschen von Fentanylplastern). Oft kann ein Missbrauch aber auch gleichzeitig mit einem Fehlgebrauch einhergehen. Beispielsweise kann die missbräuchliche Anwendung des Codeinsaftes auch mit einer Fehlanwendung (einem Fehlgebrauch) verbunden sein: Anstatt der oralen Anwendung wird die Lösung i. v. appliziert.

Im Annex I der Guideline „Good Pharmacovigilance Practices“ (GVP) – Definitions (Rev 3) sind dazu die folgenden Definitionen zu finden:

Abuse of a medicinal product

Persistent or sporadic, intentional excessive use of medicinal products which is accompanied by harmful physical or psychological effects [DIR 2001/83/EC Art 1/16].

Misuse of a medicinal product

Situations where the medicinal product is intentionally and inappropriately used not in accordance with the authorised product information.

Off-label use*

Situations where a medicinal product is intentionally used for a medical purpose not in accordance with the authorised product information.

** Off-label use includes use in non-authorised paediatric age categories. Unless specifically requested, it does not include use outside the EU in an indication authorised in that territory which is not authorised in the EU.*

Für die Einordnung einer Arzneimittelanwendung als Medikationsfehler müssen daher zwei Bedingungen erfüllt sein:

a) ein unbeabsichtigtes Verhalten eines am Medikationsprozess Beteiligten, welches zu einer unerwünschten Wirkung führt oder führen könnte

und

b) eine Anwendung außerhalb der Zulassungsbedingungen.

Medikationsfehler können weiter in die verschiedenen Kategorien eingestuft werden:

- potenzieller Fehler
- Beinahe-Fehler (= schadensgeneigte Situation)
- Fehler ohne schädliche Folgen, zum Beispiel eine Nebenwirkung
- Fehler mit schädlichen Folgen, zum Beispiel mit Auftreten einer Nebenwirkung

ANALYSE VON MEDIKATIONSFEHLERN DURCH DAS BFARM (AMTS)

Ein bedeutender Anteil der in der Nebenwirkungsdatenbank (UAW-Datenbank) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gespeicherten Fallberichte (ca. 1.400 Meldungen im Jahr unter dem MedDRA⁶ HighLevelGroup-Term Medication Errors) lassen einen Zusammenhang mit Medikationsfehlern vermuten. Darüber hinaus werden im BfArM seit Anfang 2012 Meldungen und Mitteilungen zu Medikationsfehlern ohne UAW erfasst und bewertet. Seit Anfang 2014 werden diese Medikationsfehlermeldungen systematisch in einer Datenbank geführt. 2014 wurden 134 entsprechende Meldungen, Mitteilungen und Anfragen aufgenommen und ausgewertet. Diese führten zu verschiedenen Maßnahmen des BfArM.

Die Analyse von internen und externen Meldungen zu Medikationsfehlern, Hinweise auf kritische Ereignisse ohne Schaden bzw. Meldungen zu Beinahe-Fehlern an das BfArM können auch in der Zukunft wichtige Hinweise für notwendige regulatorische Maßnahmen bzw. für die tägliche Praxis geben. Beim Vergleich von Meldungen über Medikationsfehler mit UAW und denen über Beinahe-Fehler fällt auf, dass bei Letzteren in der Regel mehr die Ursache des Fehlers im Medikationsprozess im Vordergrund steht. Nebenwirkungsmeldungen dagegen beschreiben oft nur das Ergebnis, d. h. die aufgetretene Nebenwirkung, ohne die mögliche Ursache im Medikationsprozess darzustellen. Daher ergänzen sich beide Meldesysteme und stehen nicht in Konkurrenz zueinander. Sie erlauben bei einem wachsenden Bestand der Meldungen zu Medikationsfehlern ohne Nebenwirkungen je nach Fragestellung einen Vergleich zu Stärken und Schwächen der beiden Erfassungssysteme. Eine verstärkte Kooperation mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) ist dabei vorgesehen.

Diese Erfahrungen konnten auch auf europäischer Ebene eingebracht werden bei der Mitgestaltung der durch die EMA erarbeiteten Leitlinien: "Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors, Draft" und die "Good Practice Guide on Risk Minimisation and Prevention of Medication Errors, Draft" sowie die "Risk minimisation strategies for high strength and fixed combination insulin products, Draft addendum to the good practice guide on risk minimisation and prevention of medication errors". Diese Dokumente sind auf der Webseite der EMA zu finden und befinden sich noch in der Diskussionsphase, der „public consultation“.⁷

Der Entwurf der Leitlinie "Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors" umfasst nun auch Aspekte des potenziellen Medikationsfehlers, der eine nähere Beschreibung erfahren hat:

ASPEKTE POTENZIELLER MEDIKATIONSFEHLER

Der (potenzielle) Medikationsfehler birgt das Risiko für die unterschiedlichsten Fehler im Medikationsprozess und kann zu jeder Zeit real werden. Er ist vermeidbar, wenn er als Ursache für eine schädliche Wirkung erkannt wird. Medikationsfehler können im gesamten Medikationsprozess auftreten, von jedem am Medikationsprozess Beteiligten.

Der (potenzielle) Medikationsfehler kann

- a) zu einem Schaden führen oder geführt haben ohne Bewusstsein über die Ursachen und die damit verbundenen klinischen Auswirkungen,
- b) zu keinem Schaden führen oder geführt haben ohne Bewusstsein über die Ursachen und die damit verbundenen klinischen Auswirkungen oder
- c) zu keinem Schaden führen, da er verhindert werden konnte im Bewusstsein über die Ursachen und deren klinische Konsequenzen.

Entsprechend der aktuell gültigen Anzeigepflichten sind durch den pharmazeutischen Unternehmer allerdings nur solche Medikationsfehler als Einzelfall anzuzeigen, die zu Nebenwirkungen (ADR, adverse drug reaction) geführt haben:

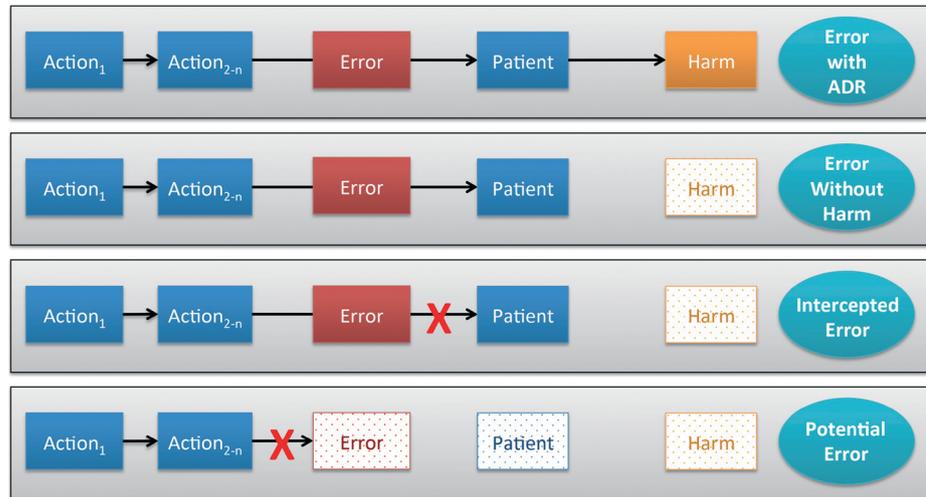


Abbildung 1: Klassifizierung des Medikationsfehlers

Quelle: Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors, Draft/EMA, Project and Maintenance Group 1

Alle anderen Informationen zu Medikationsfehlern sollen im Risiko-Management-Plan (RMP) bzw. im regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Report, PSUR) dargestellt werden:

| Medication Error Type | Error Occurred | Harm (ADR) | Patient Safety | Pharmacovigilance | |
|-----------------------|----------------|------------|----------------------------------|---|--|
| | | | Recording | Recording | Report Type |
| Error with ADR | ✓ | ✓ | Incident with harm | Medication error with clinical consequence(s) | ICSR reportable to NCA and/or EV ³ ; PSUR summary ¹ ; RMP; |
| Error Without Harm | ✓ | ✗ | Incident | Medication error without clinical consequence(s) | PSUR summary ¹ ; RMP; |
| Intercepted Error | ✓ | N/A | Prevented incident ('near miss') | Intercepted medication error | PSUR summary ¹ ; RMP; |
| Potential Error | ✗ | N/A | N/A ² | MTS:PTC guidance: PT 'Circumstance or information capable of leading to medication error' | PSUR summary ¹ ; RMP; |

² Does not correctly fit definition from NHS England (A patient safety incident is any unintended or unexpected incident which could have or did lead to harm for one or more patients receiving NHS care. Report prevented patient safety incidents (known as 'near misses'). Therefore a potential error is not an incident because it has not occurred and is not a near miss because it cannot be said that it has been prevented.

Abbildung 2: Meldeverpflichtungen des Medikationsfehlers

Quelle: Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors, Draft/EMA, Project and Maintenance Group 1

BMG GEFÖRDERTE FORSCHUNGSPROJEKTE ZUM THEMA MEDIKATIONSFEHLER

Hintergrund der Projekte

UAW und Medikationsfehler sind ein relevantes Problem im Versorgungskontext: Einer Schätzung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zufolge sind bis zu zehn Prozent der stationären Aufnahmen auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen zurückzuführen. Davon sind etwa ein Fünftel durch grundsätzlich vermeidbare Medikationsfehler verursacht.⁸ In einer deutschen Studie aus dem Netzwerk der regionalen Pharmakovigilanzzentren wurde eine Inzidenz für nebenwirkungsbedingte, stationäre internistische Aufnahmen von 3,25 Prozent gefunden. Von diesen wurden ebenfalls etwa ein Fünftel als vermeidbare Medikationsfehler eingeschätzt, die für (vermeidbare) Kosten in Höhe von 87 Millionen Euro pro Jahr verantwortlich sind.⁹

Auch im internationalen Vergleich wird die Problematik der Medikationsfehler nach den Ergebnissen wissenschaftlicher Untersuchungen deutlich. In Arbeiten aus den Niederlanden wurden 334 Fälle von UAW-assoziierten Notaufnahmen analysiert. Dabei zeigte sich ein vergleichbares Ergebnis wie in der vorstehend genannten deutschen Studie. Mehr als ein Fünftel der Kosten für UAW-assoziierte Krankenhauseinweisungen wären hier vermeidbar gewesen.¹⁰ Eine Studie mit ähnlichen Fallzahlen wurde in Australien durchgeführt. Hier wurden 370 UAW-bedingte Krankenhauseinweisungen erfasst, von denen mit 15 (4,1 %) Fällen ein deutlich geringerer Anteil potenziell vermeidbar gewesen wäre.¹¹ Bei einer vergleichenden Untersuchung in Krankenhäusern aus Großbritannien und Deutschland zeigten sich entsprechende Medikationsfehlerraten von 8,0 vs. 2,4 Prozent.¹² Deutlich höhere Raten von ca. 50 Prozent hingegen zeigten zwei Studien, bei denen größere Fallzahlen untersucht wurden. In der Erhebung aus Belgien waren von 3.904 Krankenhausnotaufnahmen 439 (11,2 %) durch UAW bedingt. Darunter wurden 209 (47,6 %) Fälle als vermeidbar bezeichnet.¹³ In der anderen Studie aus Irland waren unter 1.258 Notaufnahmen eines Universitätsklinikums 8,8 Prozent (n=75) durch UAW verursacht und darunter über die Hälfte möglicherweise bzw. definitiv vermeidbar.¹⁴

In zwei Forschungsprojekten des BfArM und der AkdÄ sollen daher einerseits valide, häufigkeitsbezogene Daten über das reale Ausmaß der Problematik der Medikationsfehler in der klinischen Praxis ermittelt und andererseits Möglichkeiten der Implementierung von Meldungen zu Medikationsfehlern im nationalen Spontanerfassungssystem für UAW evaluiert werden.

PROJEKT DER AKDÄ

Zentrale Erfassung und Bewertung von Medikationsfehlern im Spontanmeldesystem der AkdÄ

Projektziel

Die AkdÄ führt seit Januar 2015 ein vom Bundesministerium für Gesundheit gefördertes Pilotprojekt zur systematischen Erfassung und Bewertung von Medikationsfehlern innerhalb des Spontanmeldesystems durch.¹⁵ Ziel des Projekts ist die Untersuchung der Machbarkeit einer systematischen Erfassung und Auswertung von Medikationsfehlern. Konkret sollen die Fragen geklärt werden, wie innerhalb der bestehenden Strukturen eine systematische Erfassung und Analyse von Medikationsfehlern erfolgen kann, ob eine solche Schlussfolgerung zu Risikofaktoren und Präventionspotenzial von Medikationsfehlern ermöglicht und ob daraus Interventionsstrategien zur zukünftigen Vermeidung von Medikationsfehlern abgeleitet werden können.

Projektbeschreibung

Im Rahmen der existierenden Strukturen der Spontanerfassung von Nebenwirkungen sollen nun auch Spontanmeldungen zu Medikationsfehlern dokumentiert werden. Von primärem Interesse sind hierbei

ärztlich berichtete Medikationsfehler, die zu einem Schaden beim Patienten geführt haben. Aber auch Fallberichte aus anderen Quellen oder Berichte zu Medikationsfehlern, die zu keinem Schaden geführt haben (z. B. Beinahe-Fehler), werden erfasst und bewertet. Wie auch bisher bei der Spontanerfassung von Nebenwirkungen praktiziert, soll die Meldung von Medikationsfehlern an die AkdÄ über verschiedene Wege (telefonisch, postalisch, online) möglich sein.

Die Fallberichte zu Medikationsfehlern werden innerhalb der existierenden Strukturen der AkdÄ bewertet und analysiert. Dies erfolgt zunächst auf der Ebene der wissenschaftlichen Mitarbeiter und in wöchentlichen Fallbesprechungen. Fachmitglieder können bei Fragen zurate gezogen werden. Ausgewählte Fälle können ferner im UAW-Ausschuss (ein Gremium zur Bewertung von UAW-Verdachtsfällen, in dem zum Beispiel auch über mögliche Risikosignale beraten wird) diskutiert werden. Interessante und wichtige Fälle sollen der Fachöffentlichkeit, zum Beispiel in Bekanntgaben im Deutschen Ärzteblatt, mitgeteilt werden. Wie auch im Rahmen der Bewertung von UAW-Verdachtsfällen werden meldende Ärzte eine kurze Rückmeldung zu Fallberichten von Medikationsfehlern erhalten.

Für die Erfassung von Medikationsfehlern ist die Entwicklung eines entsprechenden Berichtsbogens erforderlich. Basierend auf dem existierenden Bogen zur Erfassung von UAW-Verdachtsfällen und auf internationalen Erfahrungen bei der Erfassung von Medikationsfehlern wird ein an die Erfordernisse der Erfassung von Medikationsfehlern angepasster Berichtsbogen erstellt. Neben den bekannten Kategorien des UAW-Meldebogens (z. B. UAW-Beschreibung, Angaben zu Arzneimitteln) sind zusätzliche Informationen für die Bewertung von Medikationsfehlern notwendig. Hierzu zählen beispielsweise die Art des Medikationsfehlers oder Risikofaktoren. Die Erhebung kann teilweise durch Auswahllisten, teilweise mittels Freitextfeldern erfolgen. Die Möglichkeit einer anonymen Meldung wird im Rahmen des Projekts geprüft. Der neu entwickelte Berichtsbogen wird innerhalb der Strukturen der AkdÄ evaluiert. Dieses Verfahren hat sich bereits 2011 im Zuge der Überarbeitung des existierenden Berichtsbogens bewährt. Soweit möglich, sollen die Daten in der Datenbank VigilanceOne mit MedDRA kodiert werden. Informationen zu Kategorien, für die keine MedDRA-Codes existieren, müssen in Freitextfeldern in der Datenbank erfasst werden.

Die erhobenen Daten sollen quantitativ und qualitativ ausgewertet werden. So sollen u. a. Aussagen getroffen werden zu folgenden Zielgrößen:

- Anzahl der Fälle einer Gabe eines falschen oder kontraindizierten Arzneimittels
- Anzahl der Fälle mit fehlerhafter Dosierung
- Anzahl der Fälle mit fehlerhafter Kombination verschiedener Arzneimittel
- Anzahl der Fälle von fehlerhafter Einnahme, Verabreichung, Injektion oder Infusion
- Anzahl der Fälle von fehlerhafter Rezeptierung/Dispensierung
- Anzahl von Fällen eines bestimmten Schweregrades

Die in der Datenbank vorhandenen nicht MedDRA-kodierbaren Felder werden qualitativ ausgewertet und Aussagen, zum Beispiel zu begünstigenden Faktoren, abgeleitet.

Die in die Datenbank übertragenen Fallberichte werden – wie bereits jetzt die UAW-Verdachtsfälle – im E2B-Format an die zuständige Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte oder Paul-Ehrlich-Institut) weitergeleitet.

Das Projekt der AkdÄ erfolgt in engem Austausch mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, das parallel ebenfalls ein Projekt zur Erfassung von UAW in drei zentralen Notaufnahmen durchführt.

PROJEKT DES BFARM

Prospektive Erfassung von Unerwünschten Arzneimittelwirkungen in drei zentralen Notaufnahmen

Projektziel

Bei dem vom BfArM durchgeführten Projekt handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, observationelle Studie an drei zentralen Notaufnahmen von Kliniken der Maximalversorgung. Es wird ebenfalls vom Bundesministerium für Gesundheit gefördert.¹⁶ Ziel dieses Projektes ist es, den Anteil von Medikationsfehlern an arzneimittelassoziierten Krankenhausnotaufnahmen sowie die Fehlerarten und -ursachen über die Dauer von jeweils einem Jahr zu erheben.

Projektbeschreibung

Um über Ausmaß und Frequenz von Medikationsfehlern im klinischen Alltag belastbare Daten zu erhalten, sollen in der Studie repräsentative und häufigkeitsbezogene Angaben aus der medizinischen Praxis erhoben werden. Aus den vorhandenen Daten der Spontanmeldesysteme zu UAW können keine validen Rückschlüsse auf ihre Häufigkeit und die Folgen für die Gesundheit der Bevölkerung gezogen werden, da sie allein auf Fallberichten basieren. Durch das prospektive Design der Studie in einem klinischen Setting hingegen soll die Ermittlung von Häufigkeiten ermöglicht werden, sodass auch Rückschlüsse auf das Ausmaß des Problems im medizinischen Alltag gezogen werden können. So sollen belastbare Daten ermittelt und durch die Analyse der Medikationsfehler und deren Ursachen Maßnahmen für ihre zukünftige Vermeidung abgeleitet werden.

In dieser Studie wird die Notwendigkeit einer Krankenhausnotaufnahme als Indikator für eine schwerwiegende Arzneimittelnebenwirkung gewertet, welche vornehmlich erfasst werden sollen. Medikationsfehler, die den Patienten nicht erreicht oder keinen Schaden bei ihm hervorgerufen haben, werden nicht erhoben. Vor diesem Hintergrund wurden drei repräsentative Notaufnahmen von Kliniken der Maximalversorgung als Setting für die Durchführung der Studie ausgewählt (Abbildung 3).

Der Studienstart für die erste Klinik ist für September 2015 geplant. Anhand der WHO-UMC-Kriterien¹⁷ sollen über jeweils ein Jahr durch den Studienarzt in der jeweiligen Notaufnahme alle Fälle (=Aufnahmen von Patienten) identifiziert werden, deren Aufnahme möglich, wahrscheinlich oder sicher UAW-assoziiert ist. Die Beobachtung und Datenerhebung erfolgt für jeden Patienten über die Dauer seines Klinikaufenthaltes. Währenddessen werden Patientendaten (wie zum Beispiel Alter, Geschlecht), Symptome, Laborbefunde, Aufnahmediagnosen (ICD-10) und die Medikation dokumentiert. Nach der Kausalitätsbewertung nach WHO-UMC¹⁷ erfolgt eine Einschätzung der Vermeidbarkeit der UAW nach Schumock et al. (1992).¹⁸

Im Falle eines vermeidbaren Medikationsfehlers wird durch den Studienarzt recherchiert, auf welcher Ebene der Prozesskette (z. B. Verschreibung, Abgabe, Anwendung/Verabreichung, Monitoring) der Fehler aufgetreten ist. Auf dieser Ebene werden die Medikationsfehler dann in unterschiedliche Fehlerarten differenziert. Beispiele hierfür wären die Verschreibung eines falschen Medikaments, die Abgabe an den falschen Patienten, die Verabreichung einer Extradosis oder die Nichtbeachtung einer Medikamentenallergie. Anschließend wird ermittelt, welche Ursachen und begünstigende Faktoren dem Medikationsfehler zugrunde lagen. Unterschieden wird hierbei nach produkt-, prozess- und patientenbezogenen Faktoren. Die Einteilung des Schweregrades der Folgen erfolgt nach dem NCC MERP Index for Categorizing Medication Errors.¹⁹ Für die Darstellung des klinischen Verlaufs werden Informationen über die Krankenhausaufenthaltdauer, Medikationsänderungen, Krankenhausoperationen und Prozeduren (OPS), Verordnungen von Heil- und Hilfsmitteln, weitere schwere UAW, Entlassungsdiagnosen und Todesfälle dokumentiert.

Zusätzlich werden, soweit vorliegend, Dokumente wie Entlassungsberichte, toxikologische Gutachten und ggf. Obduktionsbefunde hinzugezogen.

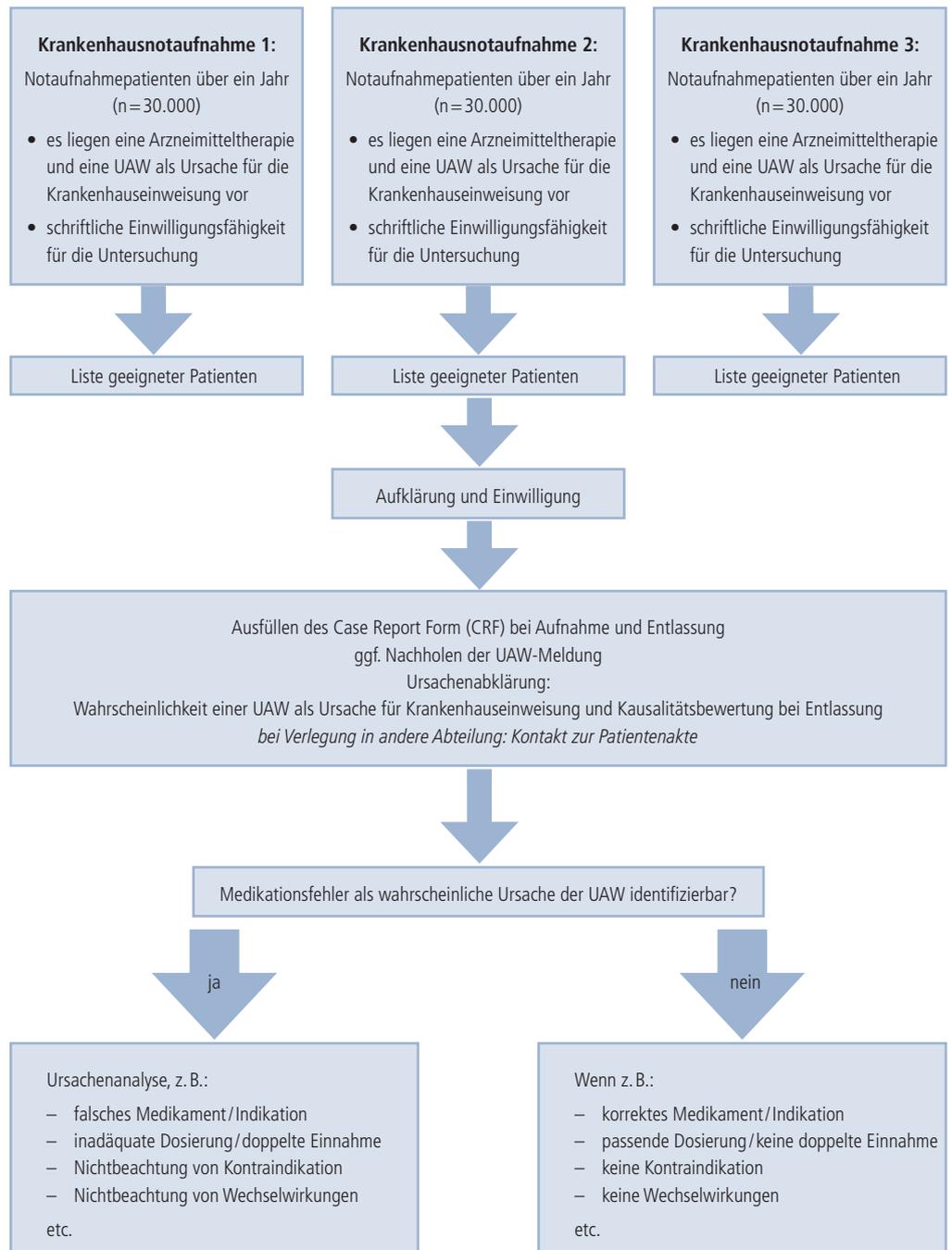


Abbildung 3:
Rekrutierungsverlauf pro Studienzentrum

REFERENZEN

1. Aly A-F: Ein „Was ist Was“ der Sicherheit. Dtsch Ärztebl. 2014;111:A 1892
2. Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften. 2001;L311:67-128
3. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Annex I – Definitions. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guide-line/2013/05/WC500143294.pdf (aktueller Stand: 18. September 2014)
4. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG): § 63 b Dokumentations- und Meldepflichten. Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch Artikel 9 Abs. 1 des Gesetzes vom 23. November 2007 (BGBl. I S. 2631). Ausfertigungsdatum: 24. August 1976
5. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev 1)
6. MedDRA® ist ein eingetragenes Warenzeichen der International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA) (Aktuell ist die Version 17.1 vom September 2014 gültig)
7. Draft guidance on medication – public consultation: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000570.jsp&mid=WC-0b01ac0580659655
8. Jha A: Summary on the evidence of patient safety: Implications for research. Genf: WHO, 2008
9. Rottenkolber D et al.: Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2011;20(6): 626-634
10. Magdelijns FJ et al.: Direct health care costs of hospital admissions due to adverse events in the Netherlands. Eur J Public Health. 2014;24(6):1028-1033

FAZIT

Dem klinisch relevanten Thema Medikationsfehler wurde durch die Änderung der europäischen Pharmakovigilanzrichtlinie Rechnung getragen, indem die Definition von „Nebenwirkung“ ausgeweitet wurde und seit 2012 auch medikationsfehlerbedingte Nebenwirkungen umfasst. Der geänderten Richtlinie folgend ist eine Anpassung des bestehenden Spontanmeldesystems für Nebenwirkungen erforderlich. Vor diesem Hintergrund führt die AkdÄ ein Projekt durch, um die prinzipielle Machbarkeit einer Erfassung und Analyse von Medikationsfehlern im Rahmen der existierenden Strukturen des Spontanmeldesystems zu untersuchen. Das Forschungsprojekt des BfArM hingegen dient der Ermittlung realitätsbezogener Häufigkeiten von UAW und Medikationsfehlern sowie der Analyse der Medikationsfehlerarten, der Stufen der Prozesskette und der ursächlichen Faktoren. Hierfür erfolgt eine Erhebung anhand einer prospektiven Studie an drei Notaufnahmen der Maximalversorgung. Beide Projekte sind vom Bundesministerium für Gesundheit gefördert. Mithilfe ihrer Ergebnisse soll insbesondere geprüft werden, ob durch eine systematische Auswertung von Medikationsfehlern verwertbare Schlussfolgerungen zu Risikofaktoren und möglichen Interventionsstrategien zur Vermeidung von Medikationsfehlern gezogen werden können, um so die Arzneimitteltherapiesicherheit zu erhöhen.

11. Phillips AL et al.: Hospital admissions caused by adverse drug events: an Australian prospective study. Aust Health Rev. 2014;38(1):51-57
12. Taxis K et al.: Hospital drug distribution systems in the UK and Germany – a study of medication errors. Pharm World Sci. 1999;21(1): 25-31
13. Kongkaew C et al.: Risk factors for hospital admissions associated with adverse drug events. Pharmacotherapy. 2013;33(8):827-837
14. Ahern F et al.: Determining the frequency and preventability of adverse drug reaction-related admissions to an Irish University Hospital: a cross-sectional study. Emerg Med J. 2014;31(1):24-29
15. Förderkennzeichen: GE 2014 01 06
16. Förderkennzeichen: ZMVI5-2514ATS004
17. The Uppsala Monitoring Center. The Use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment. <http://who-umc.org/Graphics/24734.pdf> (Zugriffsdatum: 27.02.2015)
18. Schumock GT, Thornton JP: Focusing on the preventability of adverse drug reactions. Hosp Pharm. 1992;27(6):538
19. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. NCC MERP Index for Categorizing Medication Errors. <http://www.nccmerp.org/sites/default/files/indexBW2001-06-12.pdf> (Zugriffsdatum: 05.05.2015)

Gefördert durch:



Bundesministerium
für Gesundheit

aufgrund eines Beschlusses
des Deutschen Bundestages

NEUES IN KÜRZE

CODEIN: ANWENDUNGSBESCHRÄNKUNGEN ZUR BEHANDLUNG VON KINDERN UND JUGENDLICHEN MIT HUSTEN

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hatte im April 2014 auf europäischer Ebene ein Risikobewertungsverfahren für codeinhaltige Arzneimittel zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen angestoßen (s. dazu auch Ausgabe 2/2014 des Bulletins zur Arzneimittelsicherheit). Ziel war die Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Codein zur Behandlung von Husten und Erkältung bei Kindern, nachdem bereits 2013 eine Reihe von Maßnahmen zur Risikominimierung bei Anwendung codeinhaltiger Arzneimittel in der Schmerzbehandlung bei Kindern beschlossen worden war. Mit der im April 2015 verabschiedeten Position der Koordinierungsgruppe für dezentrale Verfahren und Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (CMDh) für Codein in der Hustenindikation werden die Maßnahmen zur Risikominimierung konsequent fortgeschrieben. Die CMDh hat sich den Schlussfolgerungen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) einstimmig angeschlossen.

Codein ist ein Opioid, das in der EU zur Therapie von Husten und Erkältungserkrankungen bei Erwachsenen und Kindern zugelassen ist. In Deutschland ist der Wirkstoff verschreibungspflichtig. Codein wird im Körper durch das Enzym CYP2D6 zu Morphin umgewandelt. Einige Patienten (ultraschnelle CYP2D6-Metabolisierer) verstoffwechseln Codein schneller zu Morphin, was zu hohen Morphinspiegeln im Blut führt und zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie beeinträchtigter Atemfunktion führen kann. Etwa fünf bis zehn Prozent der europäischen Bevölkerung sind ultraschnelle CYP2D6-Metabolisierer und haben somit genetisch bedingt ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen bei der Anwendung von Codein.

Obwohl das Risiko der schnellen Verstoffwechslung altersunabhängig ist, sind Kinder durch die variablere und schlechter vorhersehbare Verstoffwechslung von Codein besonders gefährdet, eine schwerwiegende Nebenwirkung zu erleiden. Darüber hinaus sind Kinder, die im Rahmen einer Erkältungserkrankung bereits eine beeinträchtigte Atmung haben, möglicherweise anfälliger für durch Codein bedingte Atemstörungen.

Zur Risikominimierung wurde nun verbindlich festgelegt, dass

- die Anwendung von Codein bei Kindern unter zwölf Jahren kontraindiziert ist und
- die Anwendung codeinhaltiger Arzneimittel zur Behandlung von Husten und Erkältung bei Kindern und Jugendlichen zwischen 12 und 18 Jahren mit ausgeprägten Atemwegsbeeinträchtigungen nicht empfohlen wird.

Zusätzlich zu diesen neuen Maßnahmen für Kinder wurden folgende Festlegungen getroffen:

- Patienten jeden Alters, die bekanntermaßen „ultraschnelle Metabolisierer“ sind, dürfen Codein nicht zur Behandlung von Husten und Erkältung anwenden, da bei ihnen ein höheres Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen besteht.
- Stillende Frauen dürfen Codein nicht einnehmen, da Codein in die Muttermilch übergeht und den Säugling schädigen kann.

NEUES IN KÜRZE

DEUTSCHLANDWEITE NARKOLEPSIE-STUDIE – ERSTE ERGEBNISSE

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) hatte Hinweise aus Schweden und Finnland auf ein erhöhtes Risiko für Narkolepsie nach Pandemrix®-Impfung bei Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren sowie die in Deutschland gemeldeten Verdachtsfälle zum Anlass genommen, in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) eine retrospektive epidemiologische Studie durchzuführen. Die deutschlandweite Narkolepsie-Studie umfasst zwei Teile, zum einen eine Untersuchung zur Narkolepsieinzidenz und zum anderen eine multizentrische gematchte Fall-Kontroll-Studie zu den Risikofaktoren von Narkolepsie.

Die Studienergebnisse zur Narkolepsieinzidenz liegen mittlerweile vor. Die Publikation dazu wird in Kürze in der Fachzeitschrift SLEEP erscheinen.¹ Dabei handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung zur Inzidenz von Narkolepsie in Deutschland im Zeitraum vom 01.01.2007 bis 31.12.2011. Ziel der Studie war es, robuste Schätzer für die Narkolepsieinzidenz in Deutschland zu ermitteln, da bisher keine aussagekräftigen Daten für Deutschland vorhanden waren. Des Weiteren

sollte analysiert werden, ob und wie sich die Narkolepsieinzidenz in Deutschland im Verlauf des Beobachtungszeitraums, der eine präpandemische, eine pandemische und eine postpandemische Periode enthält, verändert hat.

Zu diesem Zweck wurden schlafmedizinische Zentren in Deutschland gebeten, Basisdaten zu den im genannten Zeitraum neu diagnostizierten Narkolepsiefällen (ICD-Code G47.4) zu übermitteln. In einem Bundesland wurde zusätzlich eine Capture-Recapture-Untersuchung durchgeführt, um einen Schätzer für das „Underreporting“ zu ermitteln. Im Rahmen dieser Zusatzuntersuchung führte eine Mitarbeiterin des Paul-Ehrlich-Instituts in den teilnehmenden Kliniken vor Ort eine unabhängige Erhebung der im Untersuchungszeitraum neu diagnostizierten Narkolepsiefälle durch.

Insgesamt 342 schlafmedizinische Zentren wurden zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Von 233 schlafmedizinischen Zentren (68,1 %) erhielt das Paul-Ehrlich-Institut verwertbare Informationen. In die Analyse gingen Daten von 1.198 Patienten mit einer Erstdiagnose Narkolepsie im Beobachtungszeitraum ein. Davon waren 106 Kinder und Jugendliche

unter 18 Jahren (8,8 %) und 1.092 Erwachsene (91,2 %).

Bei Kindern und Jugendlichen wurde ein signifikanter Anstieg der altersstandardisierten adjustierten Inzidenzrate von 0,14/100.000 Personenjahre in der präpandemischen Periode auf 0,50/100.000 Personenjahre in der postpandemischen Periode (Incidence Density Ratio, IDR 3,57; 95%-Konfidenzintervall 1,94–7,00) verzeichnet, wobei der Anstieg allerdings bereits im Frühjahr 2009, also vor der Impfkampagne, begann. Bei Erwachsenen war keine signifikante Änderung der Inzidenzrate zu verzeichnen.

Für die Jahre 2007 bis 2011 konnten valide Schätzer für die Narkolepsieinzidenz in Deutschland ermittelt werden. Bei unter 18-Jährigen kam es ab Frühjahr 2009 zu einem kontinuierlichen Anstieg der Inzidenzrate.

Die Assoziation zwischen pandemischer H1N1-Impfung und Narkolepsie wird in einem weiteren Teil der Studie untersucht.

REFERENZEN

1. Oberle D, Drechsel-Bäuerle U, Schmidtman I, Mayer G, Keller-Stanislawski B: Incidence of Narcolepsy in Germany. Sleep. 2015 Mar 14; pii: sp-00656-14

NATALIZUMAB (TYSABRI®) – ARTIKEL-20-VERFAHREN GESTARTET

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat am 8. Mai 2015 ein sogenanntes Artikel-20-Verfahren (nach Verordnung [EG] 726/2004) für Natalizumab (Tysabri®) zur Behandlung der multiplen Sklerose gestartet. Mit dem Verfahren soll überprüft werden, ob die bisherigen Empfehlungen für Ärzte und Patienten zur Minimierung des Risikos einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) unter Behandlung mit Natalizumab vor dem Hintergrund neuer wissenschaftlicher Daten überarbeitet werden muss.

PML ist eine seltene, fortschreitend verlaufende, demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems, die in der Regel zum Tod oder einer schweren Behinderung führt. Die PML wird durch eine Aktivierung des JC-Virus hervorgerufen, einem Polyoma-Virus, mit dem sich die Mehrzahl der gesunden Erwachsenen infiziert, ohne daran zu erkranken. Die Infektion mit dem JC-Virus verläuft gewöhnlich latent und eine PML entwickelt sich typischerweise nur bei immungeschwächten Patienten. Die zur Aktivierung der latenten Infektion führenden Faktoren sind noch nicht vollständig geklärt. Die Inzidenz der PML scheint mit der Länge der Behandlungsdauer mit Tysabri® zuzunehmen.

Neue Daten geben Hinweise darauf, dass die bisher verwendeten Methoden zur Bestimmung eines Risikos für die Entstehung einer PML unter Behandlung mit Tysabri® möglicherweise überarbeitet werden müssen und Patienten ohne Symptome häufiger als bisher empfohlen auf eine PML untersucht werden sollten. Neue diagnostische Tests wurden zwischenzeitlich entwickelt und es soll überprüft werden, ob dies einen Einfluss auf die bisherigen Verordnungsempfehlungen haben sollte.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Tysabri/human_referral_prac_000049.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

NEUES IN KÜRZE

EUDRAVIGILANCE-JAHRESBERICHT 2014 ERSCHIENEN

Die Europäische Zulassungsagentur EMA, die nationalen Zulassungsbehörden (NCAs, National Competent Authorities) und die Europäische Kommission bilden zusammen das regulatorische EU-Netzwerk, das für die Pharmakovigilanz von Arzneimitteln für den Einsatz in der Europäischen Union verantwortlich ist. Mit der Revision der EU-Pharmakovigilanz-Gesetzgebung¹ kam es zu erheblichen Veränderungen und Erweiterungen des europäischen Pharmakovigilanzsystems. Zentrale Bausteine hierbei sind ein zentrales europäisches Datenaustauschsystem und die europäische Datenbank zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen (EudraVigilance-Datenbank). Dieses europäische Monitoring der Verdachtsfälle von Nebenwirkungen trägt dazu bei, sogenannte „Signale“ – neue oder veränderte Risikosignale – von Arzneimitteln zu erkennen. Auch wurde der Zugang der Öffentlichkeit zu den Berichten über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen erleichtert.

Inzwischen ist der EudraVigilance-Jahresbericht von der EMA für das Jahr 2014 veröffentlicht worden.² Darin wird über folgende Aktivitäten berichtet:

- Erfassung und Bearbeitung der Nebenwirkungsmeldungen (1,112.988 Post-Marketing-Berichte im Jahr 2014).
- Aktivitäten zur Sicherstellung der Datenqualität, zu denen u.a. das Training, die Festlegung von Standards, der Nachweis und die Korrektur von Doppelmeldungen und die Überprüfung der Qualität der Berichte durch die Unternehmen gehören.
- Überprüfung potenzieller Risikosignale: 2014 wurden mehr als 2.000 Signale von der EMA überprüft, von denen etwa 87 Prozent aus der Analyse der Daten in der EudraVigilance-Datenbank stammten, was ihre zentrale Rolle für die Gewährleistung der europäischen Pharmakovigilanz belegt.
- Aktivitäten des europäischen Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee). Dem PRAC kommt eine Schlüsselrolle in der Priorisierung und Bewertung von Signalen neuer oder sich verändernder sicherheitsrelevanter Themen zu. Im Jahr 2014 wurden vom PRAC 90 Signale bestätigt und bewertet. Die sicherheitsrelevanten Themen beinhalteten Arzneimittelwirkungen durch Medikationsfehler, Nebenwirkungen bei Neugeborenen und Kindern und schwere oder potenziell tödliche Reaktionen, die Gehirn, Herz, Lungen, Leber, Muskel, Haut und Nieren betreffen.
- Zunahme der Transparenz: Alle Signale, die vom PRAC bewertet werden, sind im Internet veröffentlicht. Zudem wurde der öffentliche Zugang zu Berichten von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen auf den Internetseiten www.adrreports.eu erweitert.
- Erweiterungen der EudraVigilance-Funktionen.

Der 34 Seiten umfassende Jahresbericht ist in englischer Sprache online auf den Internetseiten der EMA abrufbar.²

REFERENZEN

1. Regulation (EC) No. 726/2004, Directive 2001/83/EC
2. 2014 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission; EMA/23619/2015; Inspections and Human Medicines Pharmacovigilance Division

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

22.06.2014 LITERATUR-RECHERCHE-SERVICE DER EMA (MEDICAL LITERATURE MONITORING [MLM]-SERVICE)

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat bekannt gegeben, entsprechend Artikel 27 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 beginnend ab dem 01.07.2015 die Recherche zu UAW-Verdachtsfällen, die in der wissenschaftlichen Literatur publiziert worden sind, in ausgewählten Literaturquellen und für ausgewählte Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen durchzuführen.

Die EMA fordert in diesem Zusammenhang die Zulassungsinhaber dazu auf, von einer nochmaligen Meldung der im Rahmen des MLM-Service bereits detektierten Fälle abzusehen, sofern nationale Regelungen keine anderen Vorgaben beinhalten. Das BfArM weist darauf hin, dass trotz der Einführung des MLM-Service für die dort berücksichtigten Wirkstoffe und Literaturquellen die derzeit geltenden nationalen gesetzlichen Regelungen weiterhin zu beachten sind.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

19.06.2015 CODEIN: ANWENDUNGSBESCHRÄNKUNGEN ZUR BEHANDLUNG VON KINDERN UND JUGENDLICHEN MIT HUSTEN; UMSETZUNG DES BESCHLUSSES DER CMDH

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat mit Bescheid vom 17. Juni 2015 den entsprechenden Beschluss der Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und Dezentrale Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) zu Codein enthaltenden Arzneimitteln umgesetzt. Weitere Informationen hierzu auf Seite 36 dieser Ausgabe.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

16.06.2015 SGLT2-HEMMER: EUROPÄISCHES RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN ZUR UNTERSUCHUNG DIABETISCHER KETOAZIDLOSEN

Das BfArM informiert über die Einleitung eines europäischen Risikobewertungsverfahrens nach Artikel 20 der Verordnung 726/2004/EG zu SGLT2-Inhibitoren. Anlass waren mehr als 100 Meldungen schwerwiegender Ketoazidosefälle in der europäischen Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance. Canagliflozin, Dapagliflozin und Empagliflozin sind Inhibitoren des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 (SGLT2), die zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen sind. Ungewöhnlich an einigen dieser Fälle war, dass die Blutglukosewerte nicht oder nur mäßig erhöht waren. Diese untypischen Blutwerte können Diagnose und notwendige Behandlung verzögern. Anzeichen einer Ketoazidose können z. B. Atembeschwerden, Verwirrung, extremes Durstgefühl, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Bauchschmerzen, Schwindel sowie ungewöhnliche Müdigkeit oder Erschöpfung sein. Ärzte sollten eine Ketoazidose auch bei mäßig erhöhtem Blutglukosespiegel in Erwägung ziehen. Patienten, die Bedenken hinsichtlich ihrer Diabetesmedikamente haben, sollten diese mit ihrem betreuenden Arzt besprechen. Sie sollten die Medikamente aber nicht absetzen, ohne vorher mit ihrem Arzt gesprochen zu haben.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

16.06.2015 LIEFERENGPASS COROTROP® (MILRINON) 10 MG/10 ML INJEKTIONS-LÖSUNG

Die Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH teilt mit, dass wegen eines Kapazitätsengpasses in der Herstellungsstätte das Arzneimittel Corotrop® 10 mg/10 ml Injektionslösung vorübergehend nicht lieferbar ist.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

16.06.2015 KINERET® (ANAKINRA) 100 MG UND 100 MG/0,67 ML INJEKTIONS-LÖSUNG IN FERTIGSPRITZE: ABLAGERUNGEN AUF DER NADELOBERFLÄCHE

Die Firma Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi) informiert: Die Firma hat wegen sichtbarer fester Ablagerungen des Wirkstoffs auf der Nadeloberfläche von Kineret®-Fertigspritzen Produktreklamationen für verschiedene Chargen erhalten. Im Zusammenhang mit den Kineret®-Reklamationen wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gemeldet. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Kineret® ist weiterhin positiv. Die Spritzen einschließlich der Nadeln sollen vor der Verabreichung gründlich untersucht werden. Spritzen mit festen Ablagerungen auf der äußeren Nadeloberfläche sollten nicht verwendet werden. Nicht betroffene Spritzen können verwendet werden.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

15.06.2015 JOHANNISKRAUTHALTIGE ARZNEIMITTEL ZUR INNERLICHEN ANWENDUNG: ANHÖRUNG IM STUFENPLANVERFAHREN

Auf der Grundlage der in Kraft getretenen europäischen Monografien zu Johanniskraut „Community herbal monograph on Hypericum perforatum L., herba (Well-established Medicinal use, EMA/HMPC/101304/2008)“ sowie „Community herbal monograph on Hypericum perforatum L., herba (traditional use, EMEA/HMPC/745582/2009)“ führt das BfArM eine Anhörung der betroffenen pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der Stufe II des entsprechenden Stufenplans durch.

Weitere Informationen sind dem [Anhörungsschreiben](#) des BfArM zu entnehmen.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

26.05.2014 IBUPROFENHALTIGE ARZNEIMITTEL UND KARDIOVASKULÄRES RISIKO: BESTÄTIGUNG DER EMPFEHLUNG DES PRAC

Die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und Dezentrale Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) hat die Empfehlungen des PRAC im Rahmen des europäischen Risikobewertungsverfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG bestätigt. Dexibuprofen wurde als aktives Enantiomer von Ibuprofen ebenfalls im aktuellen Risikobewertungsverfahren berücksichtigt. Der PRAC und die Koordinierungsgruppe kommen aufgrund aktueller Studiendaten zum Ergebnis, dass Patienten, die Ibuprofen hochdosiert anwenden (2.400 mg oder mehr pro Tag) ein ähnliches Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen aufweisen wie bei der Anwendung einiger anderer nicht steroidaler Entzündungshemmer, einschließlich COX-2-Hemmern (Coxibe) und Diclofenac. Die Datenauswertung bestätigt einen leichten Anstieg des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt oder Schlaganfall für diese Patienten. Bei Dosierungen von bis zu 1.200 mg pro Tag wird keine Zunahme des kardiovaskulären Risikos gesehen. Dies entspricht der höchsten in der EU nicht verschreibungspflichtigen oralen Dosierung. PRAC und CMDh kommen zu dem Schluss, dass der Nutzen von Ibuprofen die Risiken überwiegt, empfehlen aber, dass hohe Dosierungen von Ibuprofen bei Patienten mit bestehenden schwerwiegenden Herz- oder Kreislauferkrankungen oder bei Patienten, die bereits einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall erlitten haben, vermieden werden sollten. Zusätzlich sollten Ärzte eine sorgfältige Bewertung der Risikofaktoren des Patienten für Herz- oder Kreislauferkrankungen vornehmen, bevor eine Langzeitbehandlung mit Ibuprofen eingeleitet wird, besonders wenn hohe Dosierungen benötigt werden. Unklar bleibt, ob die Langzeitanwendung von Ibuprofen in der klinischen Praxis den Nutzen von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure bei der Reduzierung des Risikos von Herzinfarkt und Schlaganfall vermindert. Der gelegentliche Einsatz von Ibuprofen dürfte den Nutzen von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure nicht beeinträchtigen.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

20.05.2015 HYDROXYZINHALTIGE ARZNEIMITTEL: KARDIALE (ARRHYTHMOGENE) RISIKEN BESTÄTIGT

Die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und Dezentrale Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) hat einstimmig weitergehende Maßnahmen zur Minimierung des Risikos von Herzrhythmusstörungen beschlossen: Die medizinische Anwendung von Hydroxyzin kann – unabhängig von der Indikation – mit einem kleinen, aber deutlichen Risiko einer QT-Intervallverlängerung und Torsade de Pointes verbunden sein. Zur Risikominimierung sollen folgende Maßnahmen umgesetzt werden:

- Die Verwendung des Medikaments in der niedrigsten wirksamen Dosis verbunden mit der kürzestmöglichen Anwendungszeit.
- Eine Anwendung bei älteren Patienten wird nicht empfohlen.
- Die maximale Tagesdosis sollte bei Erwachsenen nicht mehr als 75 mg betragen (50 mg bei älteren Menschen, wenn die Verwendung nicht vermieden werden kann).
- Eine Anwendung sollte auch bei den Patienten vermieden werden, die bereits Risikofaktoren für Herzrhythmusstörungen aufweisen oder gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die das Risiko der QT-Verlängerung erhöhen.
- Eine vorsichtige Anwendung ist auch bei den Patienten erforderlich, die gleichzeitig Medikamente einnehmen, die die Herzfrequenz verlangsamen oder die Menge an Kalium im Blut verringern, da diese Begleitmedikation das Risiko von Herzrhythmusstörungen erhöht.
- Die Produktinformationen sollen entsprechend aktualisiert werden.

Ergänzend stellte der CMDh auf der Grundlage der verfügbaren pharmakokinetischen Daten heraus, dass die Halbwertszeit bei Kindern anscheinend einen linearen Anstieg mit dem Alter aufweist, woraus sich notwendige Präzisierungen zur Dosierung in den Produktinformationen ergaben; bei Arzneimitteln mit pädiatrischer Formulierung sollte ein angemessenes Messinstrument bereitstehen. In Deutschland darf Hydroxyzin von Kindern unter sechs Jahren nicht eingenommen werden.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

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

BfArM: www.bfarm.de --> Pharmakovigilanz (Arzneimittelsicherheit) --> Risikoinformationen

PEI: www.pei.de/rhb