

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 2 | Juni 2016

ARZNEIMITTEL IM BLICK	Hypotone Infusionslösungen – Risiko für Hyponatriämie	03
	Red Rice – Wirkungen und Nebenwirkungen von Produkten aus Rotschimmelreis	06
	Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2014	12
	Bewertung des gehäuften Auftretens eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) unter intravenöser Immunglobulin (IVIG)-Therapie	20
PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT	Pharmakovigilanz in klinischen Prüfungen	26
FORSCHUNG	Anaphylaxie nach Impfung von Kindern und Jugendlichen in Deutschland	30
NEUES IN KÜRZE	Meldungen aus BfArM und PEI	43
AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN	Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	46

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. Impfkomplikationen 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

VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

Das Bulletin zur Arzneimittelsicherheit erscheint vierteljährlich 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: amk@arzneimittelkommission.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

// Hypotone Infusionslösungen – Risiko für Hyponatriämie //

D. SCHWABE
(BfArM)

Hypotone Infusionslösungen können aufgrund ihrer im Vergleich zum Plasma erniedrigten Konzentration an Natriumionen insbesondere bei einem bestehenden Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) eine Hyponatriämie provozieren oder verstärken. Bis zu 30 Prozent der hospitalisierten Patienten sind von einer Hyponatriämie betroffen. Damit ist vor allem das Risiko des Auftretens schwerer neurologischer Ausfallerscheinungen verbunden. Einige Meldungen schwerwiegender Nebenwirkungen in den letzten Jahren zeigen, dass dieses Risiko einer durch hypotone Infusionslösungen verursachten Hyponatriämie bei hospitalisierten Patienten möglicherweise unterschätzt wird. Neuere Nebenwirkungsmeldungen führten dazu, dass dieses Thema vor Kurzem im europäischen Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) diskutiert wurde.

HYPOTONE INFUSIONSLÖSUNGEN

Als hypotone Lösungen werden solche Lösungen bezeichnet, die eine geringere effektive Osmolalität besitzen als das Plasma, das heißt niedriger als 275–290 mOsm/kg. Häufig verwendete glukosehaltige Infusionslösungen (z. B. 5-%-Glukose, Na-K-Glukose und 0,45 % NaCl in 5 % Glukose) sind zwar in vitro isoton, doch durch die relativ schnelle Aufnahme der Glukose in die Zellen beziehungsweise den Intrazellularraum bleibt nur freies Wasser zurück, sodass die In-vivo- oder physiologische Osmolalität reiner Glukoselösungen formal 0 mOsm/kg beträgt. Solche glukosehaltigen Infusionslösungen sind daher physiologisch stark hypoton. Auch Ringer-Laktat- beziehungsweise Ringer-Acetat-Lösungen sind mit 256 mOsm/kg leicht hypoton.

HYPONATRIÄMIE

Im gesunden Individuum wird die Plasmanatriumkonzentration in einem engen Bereich (137–144 mmol/l) reguliert, um eine optimale Zellfunktion sicherzustellen. Hyponatriämie ist definiert als eine Serumkonzentration von Natriumionen < 135 mmol/l^{1,2} und zeichnet sich insbesondere durch ein Ungleichgewicht von Natriumionen, Kaliumionen und Wasser im Intra- beziehungsweise Extrazellularraum aus. Die Natriumionenkonzentration im Blut ist gegenüber der in den Körperzellen, je nach Schweregrad der Hyponatriämie, zum Teil deutlich erniedrigt, wodurch vermehrt Wasser aus den Blutgefäßen in die Zellen strömt.

Die neue europäische Leitlinie zur Behandlung der Hyponatriämie¹ kategorisiert die Schweregrade einer Hyponatriämie unter anderem wie folgt:

Tabelle: Kategorisierung der Schweregrade einer Hyponatriämie

Quelle: Spasovski et al.¹

Schweregrad der Hyponatriämie	Konzentration der Natriumionen im Serum
mild	130–135 mmol/l
moderat	125–129 mmol/l
profund	< 125 mmol/l

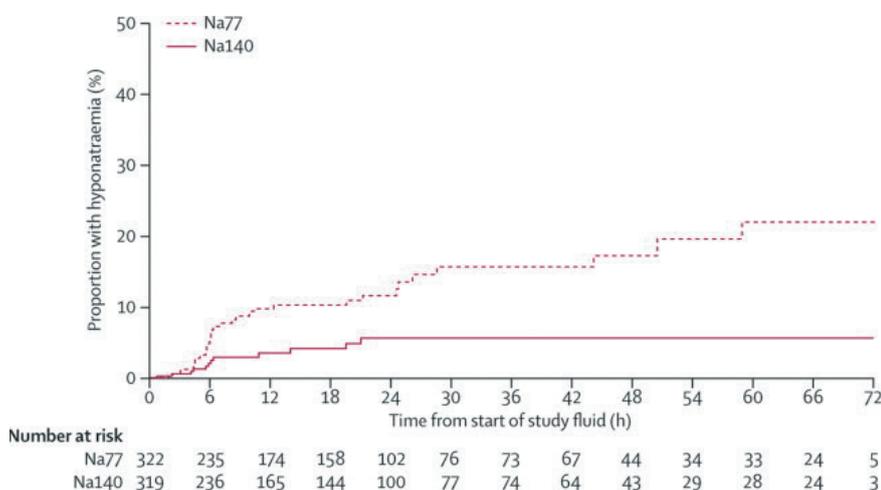
Die Regulation des Natrium-Wasser-Verhältnisses erfolgt primär durch das Ein- bzw. Ausschleusen von Wasser aus bzw. in die Zellen. Dieser Mechanismus steht in engem Zusammenhang mit dem renalen Hormon Vasopressin (antidiuretisches Hormon, ADH), das über V2-Rezeptoren für die Regulation der Osmolalität des Plasmas durch Rückresorption von Wasser aus dem Primärharn verantwortlich ist.³

Die pathologisch vermehrte, nicht osmotisch stimulierte Ausschüttung von ADH mit einem Risiko für eine Hyponatriämie wird auch als Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH, Schwartz-Bartter-Syndrom) bezeichnet.^{1,4} Diese übermäßige ADH-Sekretion kann Folge von Tumoren (z. B. Lungenkarzinome, intrakranielle Tumore), pulmonalen Erkrankungen (z. B. Pneumonie, Tuberkulose), Erkrankungen des zentralen Nervensystems (z. B. subarachnoidale Blutungen) sein oder kann durch Vollnarkosen, Erbrechen, Schmerz, Stress oder auch die Gabe bestimmter Arzneimittel (z. B. Neuroleptika)¹ ausgelöst werden. Zudem können infektiöse Erkrankungen oder operative Eingriffe eine verstärkte ADH-Freisetzung stimulieren.⁵ In der Folge kommt es zu einer Verminderung der Wasserausscheidung in der Niere und damit zu einer hypotonen Hyperhydratation mit Hyponatriämie, Hypophosphatämie und Hypokaliämie.

Die Gabe von hypotonen Infusionslösungen stellt bei Patienten mit erhöhter ADH-Ausschüttung und besonders bei Patienten mit verminderter intrakranieller Compliance, also Störung der Druck-Volumen-Beziehung im Gehirn (z. B. bei Meningitis, traumatischen Hirnverletzungen mit intrakraniellen Blutungen, Ischämie/Anoxie, Hydrozephalus, akutem Leberversagen, Status epilepticus, hypertensiver Krise), ein besonders hohes Risiko für das Entstehen einer progressiven Hyponatriämie (HAH, Hospital-acquired hyponatremia) dar.⁴⁻⁷ Bis zu 30 Prozent aller hospitalisierten Patienten sind von einer Hyponatriämie betroffen.¹ Die klinischen Symptome reichen von sehr milden, unspezifischen über schwere bis hin zu lebensbedrohlichen Symptomen. Eher unspezifische Symptome einer Hyponatriämie sind das Atemnot-Syndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS), Übelkeit und Kopfschmerzen.¹ Bei schneller Ausbildung einer Hyponatriämie und gestörter Kompensationsmöglichkeit des Gehirns kann es insbesondere zu zentral-nervösen Symptomen kommen. Es besteht vor allem das Risiko für eine Gehirnschwellung, ein Hirnödem, Krampfanfälle, Verwirrtheit und Koma¹, was bis hin zum Tod führen kann.^{4,5,8} Schwere Formen können sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern zu hyponatriämischer Enzephalopathie führen.⁶

Abbildung:
Risiko einer Hyponatriämie in
Abhängigkeit der Osmolalität
der Infusionslösung

Quelle: McNab et al.⁵



Fokus Kinder

Kinder stehen hier besonders im Fokus, da sie durch ihr höheres Hirn-Schädel-Verhältnis gefährdeter für ein durch eine Hyponatriämie ausgelöstes Hirnödem sind. Eine zwischen 2010 und 2013 durchgeführte klinische Studie von McNab et al. (2015) an hospitalisierten Kindern zwischen drei Monaten

und 18 Jahren untersuchte unter anderem, ob isotone Infusionslösungen (Lösungen mit annähernder Natriumkonzentration des Plasmas, Na⁺ 140 mmol/l) das Risiko für die Ausbildung einer Hyponatriämie im Vergleich zu hypotonen Lösungen (hier definiert als Na⁺ 77 mmol/l) reduzieren. Beide Gruppen umfassten 338 Patienten, die im Durchschnitt 22 Stunden behandelt wurden. Die zeitliche Analyse des Auftretens der Hyponatriämie zeigte ein Hazard Ratio (HR) von 0,34 (95%-KI: 0,18–0,66) für die mit der hypotonen Lösung infundierten Gruppe. Eine Auswertung der Kaplan-Meier-Kurve lässt vermuten, dass das Risiko für die Entwicklung einer

REFERENZEN

1. Spasovski G et al: Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Eur J Endocrinol. 2014;170(3):G1-G47

2. McNab S et al.: Isotonic versus hypotonic solutions for maintenance intravenous fluid administration in children (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014; 12: Art. No.: CD009457. DOI: 10.1002/14651858.CD009457.pub2

3. Böhm S: Pharmakologie und Toxikologie – Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie. 1. Aufl. (S.153 -155) Springer-Verlag GmbH, Berlin/Heidelberg 2012

4. Holliday MA et al.: Acute hospital-induced hyponatremia in children: a physiologic approach. J Pediatr. 2004;145(5):584-587

5. McNab S et al.: 140 mmol/L of sodium versus 77 mmol/L of sodium in maintenance intravenous fluid therapy for children in hospital (PIMS): a randomised controlled double-blind trial. Lancet. 2015;385(9974):1190–1197

6. Moritz ML et al.: New aspects in the pathogenesis, prevention, and treatment of hyponatremic encephalopathy in children. Pediatr Nephrol. 2010;25(7):1225-1238

7. Lunøe M et al.: Prevention of hospital-acquired hyponatraemia: individualised fluid therapy: Acta Anaesthesiol Scand. 2015;59(8):975-985

8. Wang J et al.: Isotonic versus hypotonic maintenance IV fluids in hospitalized children: a meta-analysis. Pediatrics. 2014;133(1):105-113

9. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) – Minutes of the PRAC meeting on 14-17 March 2016 (EMA/PRAC/259752/2016), 14 April 2016; www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2016/05/WC500205893.pdf

10. Gross P: Treatment of severe hyponatremia. Kidney Int. 2001;60(6):2417-2427

Hyponatriämie in beiden Gruppen am stärksten in den ersten sechs Stunden der Behandlung zunimmt. Zudem scheint das Risiko für eine Hyponatriämie auch nach dem ersten Tag in der Gruppe der mit 77 mmol/l Natriumionen behandelten Kinder kontinuierlich weiter zuzunehmen, während es in der Gruppe der mit 140 mmol/l Natriumionen behandelten Kinder nicht weiter anzusteigen scheint (Abbildung).⁵

EVALUIERUNG DES RISIKOS IM RAHMEN EINES SIGNALVERFAHRENS

Einige schwerwiegende Nebenwirkungsmeldungen aus EU-Ländern (nicht aus Deutschland) aus dem letzten Jahr führten dazu, dass dieses Risiko im Rahmen eines Signalverfahrens durch den europäischen Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) im März 2016 diskutiert wurde. Der PRAC kam zum Schluss, dass diesem Risiko besser durch entsprechende Leitlinien und Erhöhung der Aufmerksamkeit, z. B. durch Schulungsprogramme, als durch Ergänzungen in den Produktinformationen begegnet werden kann. In einem ersten Schritt erfolgten bereits erste Abfragen in allen Mitgliedsländern, um unter anderem die dort gängige klinische Praxis zur Erhöhung der Aufmerksamkeit sowie zur Minimierung dieses Risikos zu ermitteln. Anschließend sollen anhand dieser Informationen unter Einbindung des Pädiatrischen Komitees (PDCO) und der Koordinierungsgruppe (CMDh) Möglichkeiten der weiteren Risikominimierung evaluiert werden.⁹

FALLBEISPIEL

Ein Beispiel für das Auftreten eines Hirnödems bei Erwachsenen im Zusammenhang mit einer Hyponatriämie ist ein sehr gut dokumentierter Fall aus der UAW-Datenbank des BfArM, der im Jahr 2001 publiziert wurde.¹⁰ Eine 31-jährige Frau suchte wegen Übelkeit ein Krankenhaus auf. Sie erhielt eine hypotone 10-%-Glukoselösung. Am Tag 3 nach der Infusion lag die Natriumionenkonzentration des Serums bei 132 mmol/l, sank dann bis Tag 5 auf 113 mmol/l und fiel bis Tag 8 nach der Infusion auf 90 mmol/l ab. Es hatte sich eine schwere Hyponatriämie mit Krampfanfällen und Hirnödem entwickelt. Der Kausalzusammenhang zum verabreichten Arzneimittel wurde als „möglich“ bewertet.

FAZIT

Die Infusion von (physiologisch) hypotonen Lösungen (z. B. 5-%-Glukose, Na-K-Glukose, 0,45 % NaCl in 5 % Glukose, sowie Ringer-Laktat- oder Ringer-Acetat-Lösungen), begleitet von einer verstärkten, nicht osmotisch stimulierten Sekretion vom antidiuretischen Hormon (ADH) in Folge von Erkrankungen, operativen Eingriffen, Vollnarkosen, Erbrechen, Schmerz, Stress sowie der Gabe bestimmter Arzneimittel, kann zu einer progressiven Hyponatriämie (HAH, Hospital-acquired hyponatremia) führen. Folgen der schweren Form der Hyponatriämie können Krämpfe, Hirnschwellung, Koma und zerebrale Ödeme sein und bis zum Tod führen.⁸

Der europäische Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) hat bereits erste Abfragen in allen Mitgliedsländern der EU durchgeführt, um unter anderem die dort gängige klinische Praxis zur Erhöhung der Aufmerksamkeit sowie zur Minimierung dieses Risikos zu ermitteln. Anschließend sollen anhand dieser Informationen unter Einbindung des Pädiatrischen Komitees (PDCO) und der Koordinierungsgruppe (CMDh) Möglichkeiten der weiteren Risikominimierung evaluiert werden.⁹

Das klinische Personal sollte bei der Verabreichung dieser Infusionslösungen für mögliche Risiken insbesondere das Auftreten einer Hyponatriämie bei hospitalisierten Patienten sensibilisiert sein und diese bei der Routineüberwachung des Patienten entsprechend berücksichtigen. Verwiesen wird in diesem Zusammenhang auch auf die neue europäische Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der Hyponatriämie.¹

// Red Rice – Wirkungen und Nebenwirkungen von Produkten aus Rotschimmelreis //

K. STEPHAN

(BfArM)

Erhöhte Blutfettwerte stellen nachweislich ein Risiko für koronare Herzkrankheiten dar. Insbesondere ein erhöhter Cholesterinspiegel begünstigt Atherosklerose. Therapeutisch werden zur Senkung des Cholesterinspiegels vor allem Statine wie Pravastatin oder Simvastatin eingesetzt, die aber Neben- und Wechselwirkungen aufweisen. Als Alternative wird rot fermentierter Reis (Red Rice) in Form von Nahrungsergänzungsmitteln oder ergänzend balanzierten Diäten angeboten. Dieser findet auch in der traditionellen chinesischen Medizin Verwendung. Als wirkungsbestimmender Inhaltsstoff wird in diesen Zubereitungen das Monakolin K angesehen, das identisch ist mit dem Arzneistoff Lovastatin. Bei diesem Stoff handelt es sich um das älteste Statin, das 1989 erstmalig unter dem Arzneimittelnamen Mevinacor® in Deutschland zugelassen wurde. Dementsprechend ist bei der Einnahme von Produkten mit Rotschimmelreis neben einer vergleichbaren Wirkung auch von einem ähnlichen Nebenwirkungs- und Wechselwirkungspotenzial wie bei den als Arzneimittel eingesetzten Statinen auszugehen. Mögliche Risiken insbesondere in Bezug auf die Vermarktung dieser Produkte als Nahrungsergänzungsmittel oder diätetisches Lebensmittel werden aktuell diskutiert.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind in Deutschland und weltweit die häufigste Krankheits- und Todesursache. Die Hypercholesterinämie, bedingt durch die Vermehrung der LDL-Partikel im Plasma, ist als Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit (KHK) nachgewiesen.^{1,2} Um das Risiko einer Herz-Kreislauf-Erkrankung zu minimieren, ist daher eine frühzeitige Diagnose und zielgerichtete Therapie notwendig. Dabei reicht die alleinige Bestimmung der Gesamtcholesterinkonzentration zur vollständigen Beurteilung des Krankheitsrisikos sowie zur Ableitung von Therapieentscheidungen nicht aus. Es ist in jedem Fall erforderlich, die LDL-Cholesterin-, HDL-Cholesterin- und Triglyzeridkonzentrationen zu bestimmen. Auch müssen bei der klinischen Diagnose die Familienanamnese berücksichtigt und sekundäre Ursachen wie Diabetes mellitus, Nieren-, Leber- oder Schilddrüsenerkrankungen ausgeschlossen werden. Ziel der Therapie ist in der Regel die Senkung der LDL-Cholesterinblutwerte.

STATINE

Für diese Behandlung stehen verschiedene Arzneimittel zu Verfügung, allen voran Zubereitungen mit Statinen, wie Simvastatin, Pravastatin oder Fluvastatin. 1989 wurde mit Lovastatin, isoliert aus dem Bodenpilz *Aspergillus terreus*, das erste Statin zugelassen. Statine hemmen das Schlüsselenzym 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A (HMG-CoA)-Reduktase, das bei der Cholesterolsynthese HMG-CoA in Mevalonat umwandelt. Durch verminderte Cholesterinsynthese wird vermehrt LDL-Cholesterin abgebaut und HDL verstärkt gebildet. Weitere pleiotrope Effekte der Statine, wie Beeinflussung der Endothelfunktion oder der Blutgerinnungsfaktoren, werden diskutiert.

Alle Statine mit Ausnahme von Pravastatin werden in der Leber mittels des Enzymsystems Cytochrom P450 (CYP), insbesondere CYP3A4 bzw. CYP2C9, metabolisiert und besitzen entsprechendes Interaktionspotenzial (Tabelle 1). So sind für Lovastatin u. a. Wechselwirkungen mit Cyclosporin, Makrolidantibiotika, Azolantimykotika, HIV-Protease-Inhibitoren, Verapamil oder Nefazodon möglich.



Quelle: FotoosVanRobin

Bei Patienten mit Leberschäden oder bei hohem Alkoholkonsum ist die Leberfunktion regelmäßig zu kontrollieren. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wird ebenfalls zu Vorsicht geraten.^{3,4} Als wesentliche Nebenwirkung sind Muskelschmerzen bis hin zur Myopathie mit Erhöhung der Creatinkinase (CK) bekannt. Die gefährlichste Komplikation der Statintherapie stellt die seltene Rhabdomyolyse dar, ein Auflösen der quergestreiften Muskulatur (siehe Tabelle 1).

Trotz des Nebenwirkungspotenzials steigen die Verordnungszahlen für Statine (insbesondere für Atorvastatin) in Deutschland weiter an.⁵

Es gibt Hinweise, dass Statine als Klasseneffekt den Blutzuckerspiegel erhöhen können. Dadurch kann sich das Risiko der Entstehung einer Blutzuckererkrankung (Diabetes mellitus) erhöhen. Ebenfalls wird für die Substanzklasse das erhöhte Risiko des Auftretens von Schlafstörungen, Gedächtnisverlust, Störungen der Sexualfunktion, interstitielle Pneumopathie und Depressionen diskutiert.

Tabelle 1: Lipidsenkende Wirkstoffe

Wirkstoff/-gruppe	Dosierung	Wichtige UAW und IA	
Statine		UAW	Unspezifische Oberbauchbeschwerden, Transaminasenerhöhungen, selten Hepatitiden, Myopathien (von asymptomatischen CK-Erhöhungen über Myalgien bis hin zur sehr seltenen Rhabdomyolyse). Das Myopathierisiko ist u. a. abhängig von Wirkstoff, Dosis und Komedikation. Myopathien besonders bei Kombination von Statinen, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden (Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin), mit anderen CYP3A4-Substraten bzw. -inhibitoren (z. B. Fibrate, Nikotinsäurederivate, Makrolidantibiotika, Azolantimykotika, Ciclosporin, Amiodaron, Verapamil, Proteaseinhibitoren, z. B. Ritonavir [pk]) bis zu Rhabdomyolyse und Nierenversagen. Auch Grapefruitsaft (in größeren Mengen) sollte wegen seiner CYP3A4-Hemmung bei Behandlung mit Simvastatin oder Lovastatin vermieden werden. Von einer Ciclosporinkomedikation geht ferner auch bei den Statinen, die nicht überwiegend CYP3A4-abhängig eliminiert werden (Fluvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin), ein (wohl pd-bedingtes) unterschiedlich ausgeprägtes Interaktionspotenzial bezüglich Myopathie aus; bei Rosuvastatin besteht eine explizite Kontraindikation bei Ciclosporinbehandlung. Am ehesten noch für Pravastatin ist eine Ciclosporin-Komedikation möglich, wenn Pravastatin mit 20 mg/Tag begonnen wird; eine Dosissteigerung bis auf 40 mg sollte unter Vorsicht erfolgen. Zu weiteren Unterschieden im Interaktionspotential siehe Fachinformationen.
Atorvastatin	10–20 (80) mg	IA	
Fluvastatin	20–40 mg abends		
Lovastatin	10–80 mg mit den Mahlzeiten in zwei Einzeldosen oder abends*		
Pitavastatin	1–4 mg*		
Pravastatin	5–40 mg abends		
Simvastatin	5–40 mg abends* **		
Rosuvastatin	5–10 mg/Tag, ggf. nach 4 Wochen Dosissteigerung bis max. 40 mg/Tag		

* Bei Niereninsuffizienz sind die Dosen von Lovastatin, Pitavastatin und Simvastatin zu reduzieren.

** FDA-Empfehlung zu Interaktionen mit Simvastatin: Kombination mit Simvastatin in jeglicher Tagesdosis kontraindiziert: Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Proteaseinhibitoren, Gemfibrozil, Cyclosporin, Danazol. Simvastatin-Tagesdosis 10 mg nicht überschreiten bei Kombination mit: Amiodaron, Verapamil, Diltiazem. Simvastatin-Tagesdosis 20 mg nicht überschreiten bei Kombination mit: Amlodipin, Ranolazin.

UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen; IA: Arzneimittelinteraktion; pd: pharmakodynamische IA; pk: pharmakokinetische IA. Ausführliche Angaben siehe jeweilige Fachinformation.

Quelle: modifiziert nach ²

In der Öffentlichkeit werden Nebenwirkungen von Statinen häufig diskutiert. Sie gelten in der Laienpresse als „gefährlich“. ^{6,7} Neben der bereits genannten Muskelschwäche (Myopathie) werden auch Leberdysfunktionen, Nierenschäden, Herzschädigungen bis hin zu krebserregenden Nebenwirkungen und „kognitiven Verlusten“ berichtet. ^{8,9}

Es ist daher durchaus nachvollziehbar, dass Menschen mit einem erhöhten Cholesterinspiegel nach therapeutischen Alternativen suchen. So werden in den Medien Artischocke, Knoblauch oder Nüsse als natürliche Cholesterinsenker mit weniger Nebenwirkungen empfohlen. Von Ärzten wird als Alternative bei Statinmyopathie neben dem Wechsel zu Fluvastatin oder Pravastatin eine Dosisverringerung oder die Gabe von Ezetimib, Fibraten oder Gallensäurebindern empfohlen. ¹⁰

ZUBEREITUNGEN AUS ROTSCHIMMELREIS ALS ALTERNATIVE THERAPIE

In Foren und Kreisen alternativer Medizin wird Rotschimmelreis („Red Yeast Rice“ oder „Ang-Khak“) oder rot fermentierter Reis als „natürliche Alternative“ zu Statinen mit einer vergleichbaren cholesterinsenkenden Wirkung, aber ohne Nebenwirkungen beschrieben. Dabei werden Zubereitungen mit Rotschimmelreis als „natürliche Alternative zu den nebenwirkungsreichen Statinen“ bezeichnet und es besteht die Auffassung, dass allein aufgrund des natürlichen Vorkommens von Monakolin K im Rotschimmelreis die Nebenwirkungen der synthetisch hergestellten Statine bei Präparaten mit Rotschimmelreis nicht auftreten. ¹¹

Rotschimmelreis ist keine eigene Reissorte, sondern ein Fermentationsprodukt von gewöhnlichem Reis mit bestimmten Schimmelpilzbeständen der Gattung *Monascus* (*M. purpureus*, *M. ruber* u. a.). Durch die Fermentation entstehen neben roten Farbstoffen verschiedene potenziell wirksame Inhaltsstoffe wie u. a. Monakoline. Aber auch das Mykotoxin Citrinin (entspr. Monascidin A), das nephro- und genotoxisch ist, ¹² sowie andere Stoffe, deren pharmakologisches oder toxikologisches Potenzial wenig bekannt ist, werden gebildet. Für die cholesterinsenkende Wirkung wird vornehmlich Monakolin K, das identisch mit Lovastatin ist, verantwortlich gemacht.

Rotschimmelreis wird in China, Taiwan und den Philippinen insbesondere zur Färbung von Lebensmitteln oder zur Herstellung von Reiswein verwendet, ist aber auch in der traditionellen chinesischen Medizin unter dem Namen „Ang Khak“ oder „Hong Qu“ und in Japan unter dem Namen „Beni Koji“ bekannt. ^{13, 14}

Ältere Studien zu Verwendung von Präparaten mit rotem Reismehl weisen auf eine gute Wirksamkeit zur Senkung des Cholesterinspiegels, insbesondere des LDL-Cholesterins, hin. Das Präparat werde gut vertragen und nennenswerte Nebenwirkungen seien nicht berichtet worden. ^{13, 15} Es wird die Behandlung des erhöhten Cholesterinspiegels mit Rotschimmelreisprodukten sogar für Patienten empfohlen, die eine Therapie mit Statinen nicht vertragen. ¹⁶

Aufgrund der positiven Stellungnahme der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (European Food Safety Authority, EFSA) zu der gesundheitsbezogenen Angabe (sog. Health Claim) für Monakolin K ¹⁷ aus Rotschimmelreis hat die Europäische Kommission gem. Artikel 13 der Verordnung (EG) Nr. 1924/2006 ¹⁸ in Verbindung mit Art. 1 der Verordnung (EU) Nr. 432/2012 ¹⁹ die Auslobung „Monacolin K aus Rotschimmelreis trägt zur Aufrechterhaltung eines normalen Cholesterinspiegels im Blut bei“ für Rotschimmelreisprodukte, die als Lebensmittel im Verkehr sind, zugelassen. Um die ausgelobte Wirkung zu erreichen, müssen 10 mg Monakolin K pro Tag über Rotschimmelreisprodukte aufgenommen werden (Tabelle 2).

Dabei stützt sich die Bewertung der EFSA auf zwei Studien ^{20, 21}, die an Patienten mit Hyperlipidämie durchgeführt wurden. Es ist also von einer arzneilichen Bewertung auszugehen. Die Präparate, für die

REFERENZEN

1. Klose G et al.: Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int. 2014;111:523-529
2. Handlungsleitlinie Fettstoffwechselstörungen. Aus: Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. (3. Auflage) Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Arzneiverordnung in der Praxis, Band 39, Sonderheft 1, Mai 2012
3. Fachinformation zu Levodura 20 mg und Levodura 40 mg Tabletten, Stand September 2015
4. Fachinformation zu Zocor 5 mg, 10 mg, 20 mg, Zocor forte 40 mg Zocor Forte XL 80 mg, Stand Juni 2015

5. Schwabe U, Paffrath D: Arzneimittelverordnungreport 2015. (S. 28-29) Springer Verlag, Berlin/Heidelberg 2015

6. zentrum-der-gesundheit.de: Nebenwirkungen der Statine. www.zentrum-der-gesundheit.de (letzte Aktualisierung am 26.04.2016, abgerufen am 04.05.2016)

7. BIOMEDIZIN-BLOG: Neue Warnung von den verheerenden Nebenwirkungen der Statine. www.biomedizin-blog.de (28.06.2010, abgerufen am 04.05.2016)

8. NDR – Ratgeber Gesundheit: Warum Statine krank machen können. Sendedatum 19.03.2013, 20:15 Uhr, Archiv; www.ndr.de/ratgeber/gesundheit/statine101.html (abgerufen am 04.05.2016)

9. BIOMEDIZIN-BLOG: Neue Warnung von den verheerenden Nebenwirkungen der Statine – Teil 2, 30.06.2010; www.biomedizin-blog.de (abgerufen am 04.05.2016)

10. Steinmetz A et al.: Wenn Statine krank machen, Grenzen und Alternativen einer Statintherapie. Der Allgemeinarzt. 2014;17:48-52

11. Höll A: Rotschimmelreis. Erfahrungsheilkunde. 2015;64(3):158-162

12. Klimek M et al.: Safety and efficacy of red yeast rice (*Monascus purpureus*) as an alternative therapy for hyperlipidemia. P. T. 2009;34(6):313-317

13. Wang J et al: Multicenter clinical trial of the serum lipid-lowering effects of *Monascus purpureus* (red yeast) rice preparations from traditional Chinese medicine. Current Therapeutic Research. 1997;58(12):964-978

14. Erdogrull Ö et al.: Review of the studies on the red yeast rice (*Monascus purpureus*). Turkish Electronic Journal of Biotechnology. 2004;2:37-49

15. Lin JS: An alternative treatment of hyperlipidemia with red yeast rice: a case report, J Med Case Rep. 2010 Jan 8;4:4

16. Becker DJ et al: Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. Ann Intern Med. 2009;150(12):830-839

17. EFSA-Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA): Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice

Tabelle 2: Verordnung (EU) Nr. 432/2002, Anhang der zulässigen gesundheitsbezogenen Angaben

Nährstoff, Substanz, Lebensmittel oder Lebensmittelkategorie	Angabe	Bedingungen für die Verwendung der Angabe	Nr. im EFSA Journal	Nr. des Eintrags der konsolidierten Liste, die der EFSA zur Bewertung vorgelegt wurde
<i>Monascus purpureus</i> (Rotschimmelreis)	Monacolin K aus Rotschimmelreis trägt zur Aufrechterhaltung eines normalen Cholesterinspiegels im Blut bei	Die Angabe darf nur für Lebensmittel verwendet werden, deren Verzehr eine tägliche Aufnahme von 10 mg Monacolin K aus Rotschimmelreis gewährleistet. Damit die Angabe zulässig ist, sind die Verbraucher darüber zu unterrichten, dass sich die positive Wirkung bei einer täglichen Aufnahme von 10 mg Monacolin K aus Rotschimmelreiszubereitungen einstellt.	2011;9(7):2304	1648, 1700

der o. g. Claim zugelassen wurde, richten sich als Nahrungsergänzungsmittel jedoch an den gesunden Verbraucher. Auch ist kritisch anzumerken, dass das EFSA-Panel bezüglich Anwendungsbeschränkungen auf die Zusammenfassung der Produktmerkmale (SmPC) lovastatinhaltiger Arzneimittel verweist. Die beiden zugrunde gelegten Studien zum Wirksamkeitsnachweis weisen auf den kurzen Untersuchungszeitraum und die relativ kleine Patientenzahl hin und fordern daher Langzeitstudien zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit.

IDENTISCHES RISIKOPOTENZIAL ZU ERWARTEN

Da der wirkungsbestimmende Inhaltsstoff von Rotschimmelreis, Monacolin K, identisch mit Lovastatin ist, muss zunächst auch von einem vergleichbaren Risikoprofil ausgegangen werden. So sind Interaktionen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten, da Lovastatin und somit auch Monacolin K durch das Leberenzym Cytochrom P450 (CYP3A4) abgebaut wird.

In einem Fallbericht werden erhöhte Creatinkinase (CK)-Werte nach Einnahme eines Rotschimmelreisprodukts bei einer Patientin, die aufgrund einer Nierentransplantation Ciclosporin einnehmen musste, beschrieben.²² Eine rotschimmelreisinduzierte Myopathie mit CK-Anstieg wird in einem weiteren Fallbericht dokumentiert.²³

In der italienischen Datenbank für unerwünschte Wirkungen von pflanzlichen Heilmitteln wurden von 2002 bis 2007 von insgesamt neun Meldungen zu Myopathien vier auf die Einnahme von Rotschimmelreisprodukten zurückgeführt. Bei einer dieser vier Meldungen war bei dem betroffenen Patienten bereits zuvor eine Statinintoleranz bekannt gewesen.²⁴

Die französische Agentur für Lebensmittelsicherheit (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, ANSES) hat sich mit Bericht vom Februar 2014 mit den Risiken von Rotschimmelreisprodukten in Nahrungsergänzungsmitteln beschäftigt.²⁵ Die Behörde weist auf die cholesterinsenkende Wirkung von Rotschimmelreisprodukten, aber außerdem auf Nebenwirkungen bei Präparaten auch unterhalb von 10 mg Monacolin K/Tag hin.

So wurden der ANSES zwischen 2009 und Mai 2013 fünfundzwanzig auswertbare Nebenwirkungsfälle im Zusammenhang mit der Einnahme von Rotschimmelreisprodukten gemeldet, der überwiegende Teil zu Myalgien, aber in einigen Fällen auch zu Leberstörungen, Kolitis, Übelkeit und Stevens-Johnson-Syndrom.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat bereits 2002 und erneut im Februar 2016 vor dem Verzehr rotschimmelreismehlhaltiger Lebensmittel gewarnt.²⁶

and maintenance of normal blood LDL-cholesterol (ID1648,1700) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No.1924/2006. EFSA Journal. 2011;9(7):2304

18. Verordnung (EG)Nr. 1924/2006 über Nährwert- und gesundheitsbezogene Angaben über Lebensmittel (ABl. L 404 vom 30.12.2006, S. 9-25), zuletzt geändert durch die Verordnung (EU) Nr. 1047/2012 (ABl L310, S. 36-37)

19. Verordnung (EU) Nr. 432/2012 zur Festlegung einer Liste zulässiger anderer gesundheitsbezogener Angaben über Lebensmittel als Angaben über die Reduzierung eines Krankheitsrisikos sowie die Entwicklung und die Gesundheit von Kindern vom 16.05.2012 (ABl. Nr. L 136 S. 1), zuletzt geändert durch Art. 3 ÄndVO (EU) 2015/539 vom 31. 3. 2015 (ABl. Nr. L 88 S. 7).

20. Heber D et al.: Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. Am J Clin Nutr. 1999;69(2):231-236

21. Lin CC et al.: Efficacy and safety of *Monascus purpureus* Went rice in subjects with hyperlipidemia. Eur J Endocrinol. 2005;153(5): 679-686

22. Prasad GV et al.: Rhabdomyolysis due to red yeast rice (*Monascus purpureus*) in a renal transplant recipient. Transplantation 2002; 74(8):1200-1201

23. Smith DJ et al.: Chinese red rice-induced myopathy. South Med J. 2003;96:1265-1267

24. Lapi F et al.: Myopathies associated with red yeast rice and liquorice: spontaneous reports from the Italian Surveillance System of Natural Health Products. Br J Clin Pharmacol. 2008;66(4):572-574

25. ANSES: Opinion of the French Agency for Food, environmental and occupational Health & Safety on the risks associated with the presence of "red yeast rice" in food supplements. 14. Feb. 2014, Request No. 2012-SA-0228; www.anses.fr/en/documents/NUT2012sa0228EN.pdf

26. BfArM: Pressemitteilung 3/16 – BfArM warnt erneut vor Red Rice-Nahrungsergänzungsmitteln: Produkte ab einer Tagesdosis von 5 mg Monakolin K sind als Arzneimittel einzustufen. 2016; www.bfarm.de

PRÄPARATE MIT ROTSCHEMELREIS: NAHRUNGSERGÄNZUNGSMITTEL ODER ARZNEIMITTEL?

Die Zulassung der gesundheitsbezogenen Angaben auf der Basis der EFSA-Bewertung ist nicht gleichbedeutend mit einer generellen Einstufung solcher Produkte als Lebensmittel oder mit einer Zulassung für das Inverkehrbringen. Darauf wird im Disclaimer zur Stellungnahme der EFSA¹⁷ wie folgt hingewiesen: „*The present opinion does not constitute, and cannot be construed as, an authorisation to the marketing of the food/food constituent, a positive assessment of its safety, nor a decision on whether the food/food constituent is, or is not, classified as foodstuffs. It should be noted that such an assessment is not foreseen in the framework of Regulation (EC) No. 1924/2006.*“ Die Verkehrsfähigkeit von Produkten mit Rotschimmelreis als Lebensmittel ist daher immer unabhängig von dem zugelassenen Claim zu prüfen.

So veröffentlichen verschiedene Arzneimittel- und Lebensmittelbehörden Hinweise und Warnungen zu Nahrungsergänzungsmitteln mit Rotschimmelreismehl:

In Frankreich wurde auf der Internetseite der französischen Arzneimittelbehörde (ANSM) eine Warnmeldung zu Rotschimmelreisprodukten eingestellt.²⁷ Auch die ANSES hat einen Hinweis zu Nahrungsergänzungsmitteln mit Rotschimmelreis veröffentlicht.²⁸

Die amerikanische Gesundheitsbehörde U.S. Food and Drug Administration (FDA) hat Rotschimmelreisprodukte, die mehr als Spuren von Monakolin K enthalten, als nicht zugelassene neue Arzneimittel eingestuft und somit die Verkehrsfähigkeit als Nahrungsergänzungsmittel (dietary supplement) verneint.²⁹

Ähnlich bewertet auch die Schweizer Arzneimittelbehörde swissmedic Rotschimmelreisprodukte als nicht zugelassene Arzneimittel und nicht verkehrsfähige Lebensmittel.³⁰

In Deutschland kam die Gemeinsame Expertenkommission zur Einstufung von Stoffen, angesiedelt beim BVL und beim BfArM, zu dem Ergebnis, dass es sich bei Produkten mit Rotschimmelreis um Arzneimittel handelt, wenn der Gehalt an Monakolin K mindestens 5 mg als Tagesdosis enthält. Präparate mit niedrigeren Monakolingehalten sind aufgrund möglicher Nebenwirkungen hinsichtlich ihrer Verkehrsfähigkeit als Lebensmittel zu prüfen. Diese dürfen nicht gesundheitsschädlich sein (vgl. § 5 Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch – LFGB) und sind gegebenenfalls als nicht sicheres Lebensmittel zu beurteilen (Art. 14 Verordnung [EG] Nr. 178/2002).

Die Zulassung der oben genannten gesundheitsbezogenen Angabe für Rotschimmelreis wurde von der EU-Kommission geändert und ist seit Juni 2015 nur noch für Nahrungsergänzungsmittel zulässig. Diskutiert werden bei der Europäischen Behörde auch mögliche Warnhinweise. Auch wenn bei einer Tagesdosis von 10 mg Lovastatin eine pharmakologische Wirkung nachgewiesen wurde^{25,31} und laut Stellungnahme der Gemeinsamen Expertenkommission auch bei 5 mg Lovastatin/Tag eine pharmakologische Wirkung im Sinne des Arzneimittelgesetzes vorliegt, ist darauf hinzuweisen, dass das Bundesverwaltungsgericht unter Berücksichtigung eines Urteils des Europäischen Gerichtshofs³² ein Produkt mit Rotschimmelreis und 3,99 mg Lovastatin pro Tag nicht als Funktionsarzneimittel eingestuft hat.³³ Das Gericht sah den wissenschaftlichen Nachweis einer pharmakologischen Wirkung für dieses Produkt als nicht erbracht an.

Es ist fraglich, ob die EFSA überhaupt für die Beurteilung der Wirksamkeit von Monakolin K in Rotschimmelreisprodukten zuständig ist. Hier hätte sich die Europäische Kommission vorab mit der Einstufung dieser Produkte als Arzneimittel oder als Lebensmittel beschäftigen müssen.

In Bezug auf die Verwendung von Rotschimmelreis als Lebensmittel in asiatischen Ländern ist zu berücksichtigen, dass dort die Menge an Monakolin K im Reis viel geringer, teilweise überhaupt nicht

27. ANSM: Compléments alimentaires à base de levure de riz rouge : mises en garde de l'ANSM – Point d'information. 14.02.2013; www.ansm.sante.fr

28. ANSES: Compléments alimentaires à base de levure de riz rouge: avant consommation, prenez conseil auprès d'un professionnel de santé. 12.3.2014; www.anses.fr

29. FDA: FDA warns consumers to avoid Red Yeast Rice Products promoted on internet as treatments for high cholesterol. Products found to contain unauthorized drug. 09.08.2007; www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108962.htm

30. swissmedic: Vermarktung von Präparaten mit *Monascus purpureus* (Rotschimmelreis, rote Reishefe) ist in der Schweiz nicht zulässig. 12.3.2014; www.swissmedic.ch/marktueberwachung

31. BfArM: Stellungnahme der gemeinsamen Expertenkommission BfArM/BfArM – Einstufung von Rotschimmelreisprodukten. 02/2016; www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/ZulRelThemen/abgrenzung/stellungnahmen/2016-02.html

32. Europäischer Gerichtshof, Urteil v. 15.01.2009, Rs. C 140/07

33. BVerwG, Urteil v. 26.05.2009, Az: BVerwG 3 C 5 09

34. National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH): Red Yeast Rice. created June 2012, updated July 2013; nccih.nih.gov/health/redyeastrice

35. Lachenmeier DW et al.: Regulatory evaluation of red yeast rice (*Monascus* spp.) food supplements sold via Internet. Deutsche Lebensmittel-Rundschau. 2012;108:357-360

36. Verordnung (EU) Nr. 212/2014 zur Änderung der Verordnung (EG) 1881/2006 hinsichtlich des Höchstgehaltes für den Kontaminanten Citrinin in Nahrungsergänzungsmitteln auf Basis von Reis, der durch den Schimmelpilz *Monascus purpureus* fermentiert wurde vom 06.03.2014 (ABl. Nr. L 67 S. 3)

37. Keusgen M: Wie gesund sind Pilze? Aufgerufen am 17.05.2016; www.uni-marburg.de/fb16/ipc/aktuelles/news/2015/2015-11-30

nachweisbar ist.²⁵ Ob es sich bei diesem Stoff um einen Nährstoff mit ernährungsspezifischer oder physiologischer Wirkung handelt, wie von manchen Nahrungsergänzungsmittelherstellern behauptet, kann daher angezweifelt werden.

Neben den oben beschriebenen Risiken von Rotschimmelreisprodukten ist auch zu beachten, dass Nahrungsergänzungsmittel mit stark schwankendem Monakolin-K-Gehalt im Verkehr sind.²⁵ So gibt es Produkte, die nur Spuren von Lovastatin aufweisen, andere enthalten erhebliche Mengen des Statins.³⁴ Teilweise sind diese nicht deklariert.³⁵ Ein Grund dafür könnte die Verwendung unterschiedlicher Hefen für die Fermentierung sein.²⁵ Die Identität und der Gehalt weiterer Monakoline (Monakolin M, Monakolin X etc.) werden nicht spezifiziert.

In einigen Präparaten ist das Stoffwechselprodukt Citrinin, ein nephrotoxisches Mykotoxin, nachweisbar. Auch die Citrininbildung ist von der Art der verwendeten Hefe abhängig und somit in sehr unterschiedlichen Mengen in Nahrungsergänzungsmitteln enthalten. Der Gehalt an Citrinin wird nicht systematisch überprüft, auch wenn der Höchstgehalt von Citrinin in Nahrungsergänzungsmitteln auf Basis von Reis, der durch den Schimmelpilz *Monascus purpureus* fermentiert wurde, auf 2.000 µg/kg festgelegt wurde.³⁶

Ein weiterer Aspekt, der bei der Vermarktung von Rotschimmelreisprodukten als Lebensmittel zu beachten ist, ist die fehlende ärztliche Diagnosestellung der Hyperlipidämie und die erforderliche ärztliche Betreuung bei einer Therapie mit Statinen oder Monakolin K. So werden sekundäre Ursachen für erhöhte Blutfettwerte wie Diabetes mellitus oder Schilddrüsenerkrankungen nicht vorab festgestellt und insbesondere Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die bei Lovastatin und somit auch bei Rotschimmelreisprodukten gravierende Auswirkungen haben können, möglicherweise nicht erkannt.

Die Aussage, dass Rotschimmelreis auf „natürliche Weise“ den Cholesterinspiegel senkt oder aufrechterhält, ohne vergleichbare Nebenwirkungen wie die synthetischen Statine zu haben, ist nicht haltbar. Der Sinn, die Nahrung mit einem Stoff zu ergänzen, der ursprünglich als technologischer Zusatzstoff zur Färbung von Fleisch und Fisch verwendet wurde, darf angezweifelt werden. Als üblicher Nährstoff ist Monakolin K jedenfalls nicht anzusehen, da dieser Stoff in üblichen Lebensmitteln kaum vorkommt. In entsprechenden Untersuchungen an Pilzen wie Champignons oder Austernpilze konnten nur Spuren nachgewiesen werden.³⁷

FAZIT

Bezüglich der Verwendung von Rotschimmelreisprodukten zur Senkung des Cholesterinspiegels sind die hier beschriebenen Risiken wie fehlende Standardisierung der Monakolingehalte, Gefahr von unerwünschten Wirkungen des Monakolin K, fehlende ärztliche Kontrolle oder enthaltene, weitere toxikologisch bedenkliche Inhaltsstoffe zu beachten. Die zuständigen Behörden, aber auch Angehörige der Heilberufe sollten diesbezüglich aufklären. Eine systematische Erfassung von Risiken und entsprechende Bewertung von unerwünschten Wirkungen, wie bei zugelassenen Arzneimitteln, erfolgt bei Lebensmitteln nicht.

So hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) mehrfach, zuletzt im Februar 2016, vor Nahrungsergänzungsmitteln mit Rotschimmelreis und deren Risiken gewarnt.

// Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2014 //

D. MENTZER

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

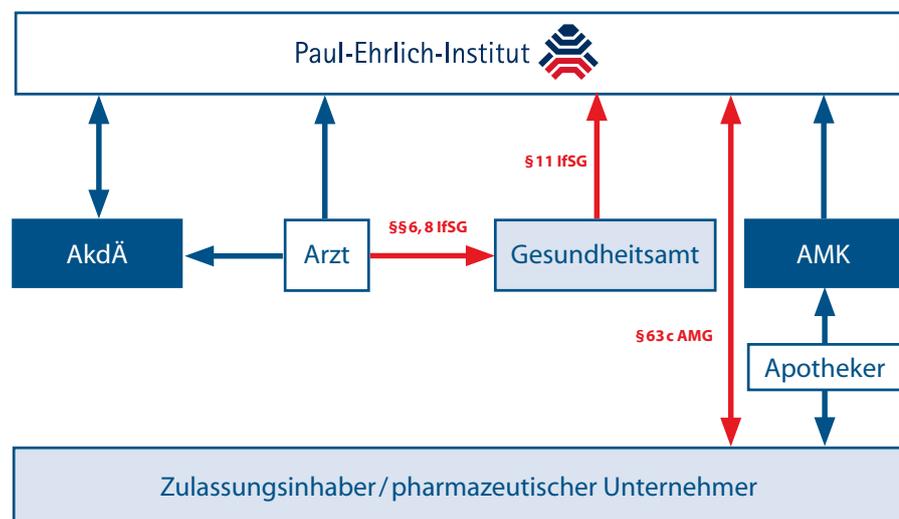
Impfungen sind eine effektive Maßnahme zur Erhaltung der Gesundheit aller Bevölkerungsgruppen. Impflücken können zu einem Ausbruch impfpräventabler Erkrankungen führen. Um den Impfgedanken zu stärken, ist es besonders wichtig, reale und vermeintliche Risiken von Impfungen zeitnah zu detektieren, zu untersuchen und transparent zu kommunizieren. Grundlage dafür ist, dass Verdachtsfälle von Impfkomplicationen möglichst zahlreich gemeldet werden. Im Folgenden wird eine Übersicht der dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) im Jahr 2014 gemeldeten Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/ Impfkomplicationen vorgestellt.

MELDEPFLICHTEN

Der Inhaber der Zulassung hat nach § 63 c Arzneimittelgesetz (AMG) eine gesetzlich geregelte Meldeverpflichtung gegenüber der Bundesoberbehörde (für Impfstoffe und andere biomedizinische Arzneimittel das Paul-Ehrlich-Institut, PEI). Ärzte und Apotheker haben standesrechtliche Verpflichtungen zur Meldung des Verdachts einer Nebenwirkung (synonym: unerwünschte Arzneimittelwirkung, UAW) an die jeweilige Arzneimittelkommission, die entsprechend der Zuständigkeit mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und dem PEI Informationen zu UAW austauschen. Darüber hinaus besteht nach § 6 Abs. 1 Nr. 3 Infektionsschutzgesetz (IfSG) eine Meldeverpflichtung bei Verdacht auf eine über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehende gesundheitliche Schädigung (Impfkomplication). Eine namentliche Meldeverpflichtung für Ärzte und Heilpraktiker an das örtliche Gesundheitsamt besteht bereits dann, wenn der Verdacht existiert, dass nach einer Impfung auftretende Krankheitserscheinungen in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung stehen könnten und die gesundheitliche Schädigung das übliche Ausmaß einer Impfreaktion überschreitet. Die Gesundheitsämter sind nach § 11 Abs. 2 IfSG verpflichtet, die gemeldeten Verdachtsfälle unverzüglich der zuständigen Landesbehörde und dem PEI in pseudonymisierter Form zu melden (Abbildung 1).

Abbildung 1:
Meldeverpflichtungen von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen

rot: gesetzliche Meldeverpflichtungen
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft = AkdÄ
Arzneimittelkommission der Apotheker = AMK
Arzneimittelgesetz = AMG
Infektionsschutzgesetz = IfSG



METHODIK

Es wurden alle Meldungen eines Verdachts einer Impfnebenwirkung/Impfkomplikation, die dem PEI im Jahr 2014 berichtet worden waren, ausgewertet. Verdachtsmeldungen zu pandemischen Influenza-A/H1N1-Impfstoffen wurden auch noch 2014 an das PEI berichtet und in die Auswertung einbezogen. Die Methode der Bewertung von Meldungen zu Verdachtsfällen von Impfnebenwirkungen/Impfkomplikationen ist ausführlich im Bulletin 1/2012 beschrieben worden.¹ Die WHO hat die Kriterien zur Bewertung von Einzelfallberichten im Jahr 2013 geändert² (siehe dazu auch Bulletin 1/2014).³ Die geänderten Kriterien wurden für alle Fälle berücksichtigt, die im Jahr 2014 gemeldet worden waren. Die Gesamtzahl der Einzelmeldungen kann die Zahl der Verdachtsfälle übersteigen, da der gleiche Verdachtsfall von mehr als einer Quelle gemeldet werden kann (beispielsweise Meldung durch Gesundheitsamt und gleichzeitig durch den Zulassungsinhaber). Die Auswertung der Meldungen umfasst sowohl fallbezogene Auswertungen (auf der Ebene einer betroffenen Person) als auch reaktionsbezogene Auswertungen (auf der Ebene der einzelnen unerwünschten Reaktionen zu einem Fall), da eine Meldung mehrere unerwünschte Reaktionen in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung bei einem Patienten enthalten kann.

Tabelle 1:
Meldungen über Verdachtsfälle von Impfkomplikationen/Nebenwirkungen an das PEI im Jahr 2014

* Angabe zum Zeitpunkt der Meldung

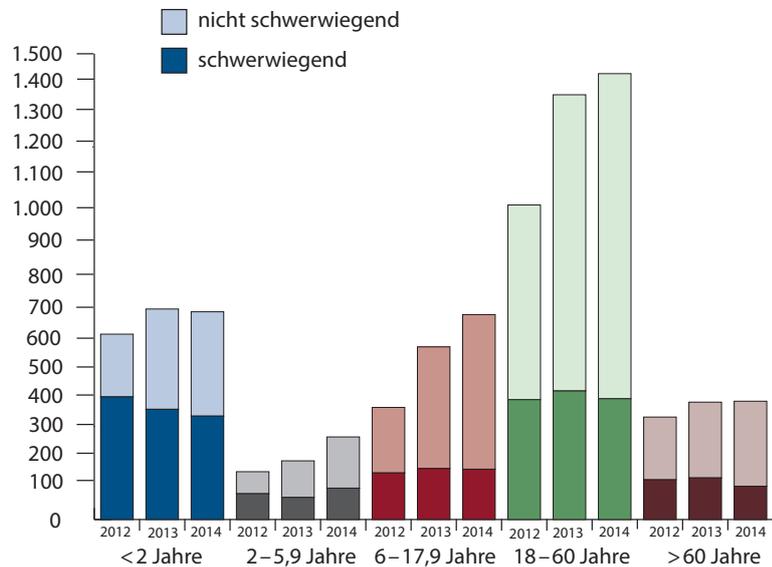
** 308 Fälle ohne Angaben zum Alter

AUSWERTUNG

Im Jahr 2014 erhielt das PEI insgesamt 3.720 Einzelfallmeldungen über Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplikationen. Dabei ist zu beachten, dass bei 628 (16,9%) Meldungen das Impfdatum und bei 445 (12%) Meldungen das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation vor dem 01.01.2014 lagen. Bei 551 (14,8%) Meldungen wurden das Impfdatum und das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation nicht berichtet. Bei 308 (8,3%) Verdachtsmeldungen wurde kein Alter der geimpften Person angegeben. Eine Übersicht der Meldungen ist in Tabelle 1 dargestellt.

	gesamt	Erwachsene 18–59 Jahre	Erwachsene ≥ 60 Jahre	Kinder 0–23 Monate	Kinder ≥ 2 < 6 Jahre	Kinder ≥ 6 < 18 Jahre
Fälle (gesamt)**	3.720	1.436	381	670	265	660
schwerwiegende Fälle	1.146 (30,8%)	389 (27,1%)	107 (28,1%)	334 (49,9%)	100 (37,6%)	162 (24,5%)
weiblich	57,8%	65,2%	64,8%	43,8%	46,4%	60,5%
männlich	36,7%	32,7%	33,9%	52,9%	50,6%	31,1%
Geschlecht unbekannt	5,4%	2,1%	1,3%	3,3%	3,0%	8,4%
Todesfälle	12 (0,3%)	1 (0,1%)	2 (0,5%)	8 (1,2%)	1 (0,4%)	0
bleibender Schaden	43 (1,2%)	19 (1,3%)	1 (0,3%)	14 (2,1%)	5 (1,9%)	4 (0,6%)
Allgemeinzustand verbessert*	200 (5,4%)	83 (5,8%)	38 (10,0%)	34 (5,1%)	13 (4,9%)	27 (4,1%)
wiederhergestellt	1.672 (43,7%)	500 (34,8%)	165 (43,3%)	365 (54,5%)	154 (58,1%)	360 (54,5%)
nicht wiederhergestellt*	684 (18,4%)	341 (23,7%)	87 (22,8%)	96 (14,3%)	39 (14,7%)	92 (14,0%)
unbekannt	1.154 (31,0%)	492 (34,3%)	88 (23,1%)	153 (22,8%)	53 (20,0%)	177 (26,8%)

Abbildung 2:
Anzahl der gemeldeten
schwerwiegenden und nicht
schwerwiegenden
Verdachtsfälle in den ver-
schiedensten Altersgruppen aus
den Jahren 2012 bis 2014



Zwölf Meldungen bezogen sich auf den pandemischen AS03-adjuvantierten H1N1v-Impfstoff, davon betraf eine Meldung einen nicht schwerwiegenden, elf betrafen schwerwiegende Verdachtsfälle. Drei Meldungen zu schwerwiegenden Verdachtsfällen bezogen sich auf das Auftreten einer Narkolepsie, die mit dem pandemischen AS03-adjuvantierten H1N1v-Impfstoff in Zusammenhang gebracht wird.⁴ Der Anteil der Meldungen von nicht schwerwiegenden Verdachtsfällen ist 2014 gegenüber den Jahren 2012 und 2013 in allen Altersgruppen im Vergleich weiter angestiegen, während die Zahl der Meldungen zu schwerwiegenden Verdachtsfällen annähernd gleich geblieben ist. Am eindrucklichsten zeigt sich dieser Anstieg in den Altersgruppen der Jugendlichen und Erwachsenen (bis 60 Jahre) (Abbildung 2).



MELDUNGEN DURCH GESUNDHEITSÄMTER NACH INFektionSSCHUTZGESETZ UND ANDERE MELDEQUELLEN

328 der 3.720 Meldungen (8,8%) wurden über die Gesundheitsämter entsprechend der Vorgaben des IfSG mitgeteilt. Die Zahl der Verdachtsfälle je Bundesland ist in Abbildung 3 dargestellt. Insgesamt 1.001 Meldungen (26,9%) wurden durch Angehörige der Gesundheitsberufe direkt an das PEI gemeldet und 413 (11,1%) erfolgten durch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Patienten und Angehörige übermittelten dem PEI insgesamt 106 Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung (2,8%). Die Mehrzahl der Meldungen erhielt das PEI wie auch in den Jahren zuvor durch die Zulassungsinhaber.

Abbildung 3:
Zahl der im Jahr 2014 erfolgten Verdachtsmeldungen von
Impfkomplikationen durch Gesundheitsbehörden (n=328)

MELDUNGEN ZU VERDACHTSFÄLLEN VON NEBENWIRKUNGEN/IMPFKOMPLIKATIONEN MIT TÖDLICHEM VERLAUF

Das PEI erhielt zwölf (0,3 %) Meldungen zu Verdachtsfällen mit einem tödlichen Ausgang. Es handelt sich um neun Kinder im Alter von drei bis 25 Monaten und zwei Erwachsene im Alter von 71 und 77 Jahren. In einem Fall wurde das Alter der erwachsenen Person nicht mitgeteilt.

Zwei tragische Todesfälle betreffen zwei Jungen im Alter von 20 bzw. 25 Monaten mit einem Immundefekt, der zum Zeitpunkt der Masern-Mumps-Röteln-Varizellen (MMRV)-Impfung noch nicht bekannt war und erst in Folge der schwerwiegenden Impfkomplication diagnostiziert wurde.

Der 20 Monate alte Junge wurde im Alter von elf Monaten gegen MMR und Varizellen (MMR+V) geimpft. Etwa eineinhalb Monate nach der Impfung zeigte der Junge Symptome einer hämorrhagischen Varizelleninfektion durch das Impfvirus und eine Zerebellitis, die antiviral behandelt wurde. Zusätzlich wurden Immunglobulinpräparate verabreicht. Im weiteren Verlauf kam es zu bakteriellen Superinfektionen mit der Folge einer Sepsis. Im Rahmen der weiteren diagnostischen Abklärung erfolgte die Diagnose eines schweren angeborenen Immundefekts bedingt durch eine Störung im Purinstoffwechsel. Der Junge erhielt eine Stammzelltransplantation, was die einzige Möglichkeit darstellte, die schwere Grundkrankheit zu heilen. Nach Engraftment der Stammzellen und Abheilen der hämorrhagischen Varizellen konnte der Junge das Krankenhaus verlassen. Kurze Zeit später musste der Junge erneut im Krankenhaus wegen des Verdachts auf Lungenentzündung und Enzephalitis behandelt werden. Die bildgebende Untersuchung bestätigte die Enzephalitis und eine anschließende Hirnbiopsie erbrachte die Diagnose einer Masern-Einschlusskörper-Enzephalitis. Es gab in der Hirngewebsbiopsie keinen Hinweis auf Varizella-Zoster-Viren. Die Genotypisierung des Masernvirus bestätigte den Verdacht, dass es sich um das Masernimpfvirus handelte. Bei schnell schlechter werdendem Allgemeinzustand verstarb der Junge im Alter von 20 Monaten an den Komplikationen der Masernenzephalitis.

Der zweite Fall betrifft einen Jungen, der im Alter von zwölf Monaten eine MMRV-Impfung erhalten hatte. Ein schwerer T- und B-Zellimmundefekt wurde nach der MMRV-Impfung im zweiten Lebensjahr diagnostiziert. Trotz regelmäßiger Immunglobulinprophylaxe entwickelte der Junge 14 Monate nach der Impfung eine Varizella-Zoster-Enzephalitis mit Nachweis von Impfvirus im Liquor. Unter Behandlung mit Aciclovir kam es zur raschen Besserung.

Wegen des schweren kombinierten Immundefekts wurde bei dem Jungen etwa drei Monate später eine Knochenmarkstransplantation durchgeführt. Im weiteren Verlauf entwickelte er nach der Transplantation zunächst eine Pneumonie mit Nachweis von Masernviren im Bronchialsekret, gefolgt von einer Enzephalitis mit Nachweis von Masern- und Rubellaviren im Liquor. Genotypische Angaben zu den Viren liegen dem PEI nicht vor. Nach Angaben der Ärzte handelte es sich um das Masernimpfvirus. Daher ist anzunehmen, dass die Enzephalitis als Folge der Impfung bei bestehendem schwerem Immundefekt aufgetreten ist. Der Junge verstarb kurze Zeit später an den Komplikationen der Masernenzephalitis.

Bei Personen mit zellulären Immundefekten wurden Fälle einer Masern-Einschlusskörper-Enzephalitis nach Impfung mit masernhaltigen Impfstoffen mit Nachweis des Masernimpfvirus berichtet.^{5,6} Livano et al. haben kürzlich dazu eine umfassende Arbeit veröffentlicht.⁶ Über einen Zeitraum von 32 Jahren wurden darin Erfahrungen aus der weltweiten Anwendung von Masern-Mumps-Röteln-Impfstoffen zusammengefasst. In dieser Zeit wurden 14 immunsupprimierte Patienten identifiziert, die in Folge der Komplikationen im Zusammenhang mit Masern-Mumps-Röteln-Impfung verstarben.⁷

Ein schwerer Immundefekt ist eine Kontraindikation für die Lebendimpfung mit MMR/MMRV. Allerdings gibt es seltene Fälle, bei denen zum Zeitpunkt der Impfung der Immundefekt noch nicht bekannt ist.

Bei acht Meldungen wurden andere Todesursachen als die Impfung festgestellt: drei Meldungen über einen plötzlichen Kindstod in unterschiedlichem Zeitabstand zu verschiedenen Kinderimpfungen, eine Meldung eines Herzversagens bei bekanntem komplexen kongenitalen Herzfehler mit Kardiomyopathie, zwei Fälle eines fulminanten Verlaufs einer Gastroenteritis, eine letal verlaufende Infektion bei bekanntem Diabetes Typ 2 und ein Fall einer Staphylokokkensepsis mit letalem Ausgang.

In zwei Fällen konnte wegen fehlender Informationen keine abschließende Bewertung vorgenommen werden, darunter ein Fall eines plötzlichen Todes bei einem Kleinkind nach Masern-Mumps-Röteln-Varizellen-Impfung. Trotz der Bemühungen des PEI, weitere Details zu dieser Meldung zu erhalten, wurden keine weiteren Informationen übermittelt. Eine abschließende Beurteilung ist nicht möglich, da dem PEI nur sehr rudimentäre Informationen vorliegen.

Weiterhin wurde ein Fall berichtet, in dem eine erwachsene Person (ohne nähere Angaben zum Alter) an den Folgen eines Guillain-Barré-Syndroms (GBS) verstarb. Das GBS wurde zu einem nicht näher bekannten Zeitpunkt nach einer FSME-Impfung festgestellt. Trotz wiederholter Nachfragen konnten keine weiteren Informationen zum Zeitpunkt der Impfung und zum Umfang der durchgeführten Diagnose bezüglich des GBS ermittelt werden.

MELDUNGEN ZU VERDACHTSFÄLLEN MIT BLEIBENDEM SCHADEN NACH IMPFUNG

Insgesamt wurden dem PEI 43 Fälle (23 Kinder und Jugendliche zwischen 3 Monaten und 17 Jahren und 20 Erwachsene zwischen 18 und 75 Jahren) eines bleibenden Schadens nach Impfung berichtet:

- Sechs Fälle eines sterilen Abszesses und Abheilung unter Narbenbildung sind vereinbar mit einem kausalen Zusammenhang mit den Impfungen (Sechsfachimpfstoff DTaP-IPV-HBV/Hib; n=6).
- In einem weiteren Fall wurde bei einem einjährigen männlichen Säugling eine wiederholte Granulombildung nach Impfungen berichtet. Bereits nach der dritten Impfung mit einem Sechsfachimpfstoff entwickelte der Junge ein Granulom an der Impfstelle. Nach der vierten Impfung kam es erneut zu einem Granulom an der Injektionsstelle mit lokaler Entzündung, die unter Narbenbildung abheilte. Die Granulome sind bekannte Nebenwirkungen Aluminium-adjuvantierter Impfstoffe.⁸
- Im Berichtsjahr 2014 wurden dem PEI drei neue Fälle einer Narkolepsie bei Erwachsenen im Alter von 34 bis 56 Jahren im Zusammenhang mit dem pandemischen Grippeimpfstoff Pandemrix[®] gemeldet. Eine Assoziation zwischen Narkolepsie und Impfung mit Pandemrix[®] wurde in mehreren Studien beobachtet.⁴
- Bei einem elf Wochen alten männlichen Säugling wurde 15 Tage nach einer Sechsfach-, Pneumokokkenkonjugat- und Rotavirusimpfung eine Darminvagination diagnostiziert, die durch eine operative Entfernung des Invaginats behandelt werden konnte. Über den Zusammenhang zwischen Invagination und Rotavirusimpfung hat das PEI mehrfach berichtet. Zu diesem Thema führt das PEI außerdem eine Studie durch.⁹

Darüber hinaus hat das PEI in 28 Meldungen das berichtete unerwünschte Ereignis als ursächlich nicht vereinbar mit der jeweiligen Impfung bewertet, da es keine wissenschaftliche Evidenz für einen ursächlichen Zusammenhang gibt, andere bestehende Krankheiten vorlagen, die das unerwünschte

Ereignis erklären, wie z. B. eine genetisch bedingte Erbkrankheit, und/oder der zeitliche Zusammenhang zwischen der Impfung und dem unerwünschten Ereignis nicht plausibel war. Erwähnenswerte unerwünschte Ereignisse im zeitlich zufälligen Zusammenhang mit einer Impfung werden kurz dargestellt:

- Bei acht Patienten (ein 15-jähriges Mädchen und sieben Erwachsene) wurde im zeitlichen Zusammenhang mit unterschiedlichen Impfungen eine multiple Sklerose (MS) diagnostiziert. Dreimal wurde gegen HPV geimpft, je einmal handelte es sich um Grippe-, HAV/HBV-, HBV-, Diphtherie/Tetanus/inaktivierte-Polio- und Masern-Mumps-Röteln (MMR)-Impfung. Umfangreiche epidemiologische Studien weisen nicht auf einen Zusammenhang zwischen HBV-, HAV-, Influenza-, Tetanus- sowie HPV-Impfung und dem Entstehen einer MS hin.¹⁰⁻¹² Das PEI sieht daher keinen ursächlichen, sondern einen zeitlich zufälligen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von MS und den o. g. Impfstoffen.
- Bei fünf Kindern im Alter von zwölf Monaten bis elf Jahren wurde über Entwicklungsstörungen berichtet, die zu sehr unterschiedlichen Zeitpunkten im Zusammenhang mit einer Sechsfachimpfung (n = 1), Sechsfach- und Pneumokokkenkonjugatimpfung (n = 3) bzw. Sechsfach-, Pneumokokkenkonjugat- und Rotavirusimpfung (n = 1) diagnostiziert wurden. In der Literatur werden Entwicklungsverzögerungen bei Kindern als koinzidentes Ereignis zu Impfungen gewertet.^{13, 14} Im Fall eines elfjährigen Jungen wurde die Diagnose Entwicklungsstörung am Tag der Impfung gestellt, was ein sehr ungewöhnliches Alter für eine Erstdiagnose einer Entwicklungsverzögerung ist. Trotz wiederholter Nachfrage konnten keine weiteren Informationen zur Klärung der Diagnose ermittelt werden.
- Zusätzlich wurde der Fall eines Jungen berichtet, der eine Sechsfachimpfung erhalten hatte und bei dem im Alter von zwei Jahren Autismus diagnostiziert wurde. In der Vergangenheit wurden verschiedenste Impfstoffe fälschlicherweise angeschuldigt, mit Autismus assoziiert zu sein. Die epidemiologische Evidenz spricht gegen einen Zusammenhang.¹⁵
- In einem weiteren Fall wurde bei einem zum Zeitpunkt der Meldung fünfjährigen Mädchen über das Vorliegen einer subakut sklerosierenden Panenzephalitis berichtet. Das Mädchen war im Alter von sechs Monaten an einer Maserninfektion erkrankt, die klinisch diagnostiziert wurde. Im Alter von 14 bzw. 17 Monaten wurde das Mädchen mit einem Masern-Mumps-Rötel-Varizellen-Impfstoff geimpft. Die subakut sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) ist eine bekannte Spätkomplikation einer Masern-Wildvirus-Infektion. Es gibt Hinweise, dass eine frühe Infektion mit dem Masern-Wildvirus im Säuglingsalter eine kürzere Latenz bis zur Entwicklung einer SSPE haben kann.¹⁶

Bei vier Meldungen wurde der Zusammenhang zwischen dem unerwünschten Ereignis und der Impfung als unbestimmt und somit nicht bewertbar beurteilt, weil es keine aussagekräftigen Studien zur möglichen Assoziation gibt, der Informationsgehalt der Meldung nicht für eine Bewertung ausreichte, keine abschließenden Diagnosen bzw. differenzialdiagnostischen Untersuchungen vorlagen oder die Verdachtsdiagnose nicht gesichert war.

Darüber hinaus wurde dem PEI je ein Fall einer Narkolepsie nach FSME-Impfung (39-jähriger Mann) und nach saisonaler Grippeimpfung (56-jährige Frau) gemeldet. Die Diagnose Narkolepsie stützt sich in beiden Fällen im Wesentlichen auf klinische Symptome. Eine Bestätigung der Diagnose durch laborchemische Untersuchungen liegt dem PEI nicht vor. Bisher gibt es keine Signale zur Entwicklung einer Narkolepsie nach saisonaler Grippe- oder FSME-Impfung.

DIE HÄUFIGSTEN GEMELDETEN UNERWÜNSCHTEN REAKTIONEN

Im Jahr 2014 wurden dem PEI insgesamt 11.092 unerwünschte Reaktionen gemeldet. Diese Zahl übersteigt die Anzahl der Verdachtsfälle, da mehrere unerwünschte Reaktionen/Symptome zu einem Fall berichtet wurden. Die am häufigsten gemeldeten Reaktionen sind in Abbildung 4 dargestellt. Insgesamt wurden 1.176 verschiedene Reaktionen gemeldet, wobei ein Drittel dieser Reaktionen nur ein einziges Mal in der Auswertung auftaucht. Die Kodierung der berichteten Reaktionen erfolgt nach dem MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)-Katalog auf der „Preferred Term“-Ebene.

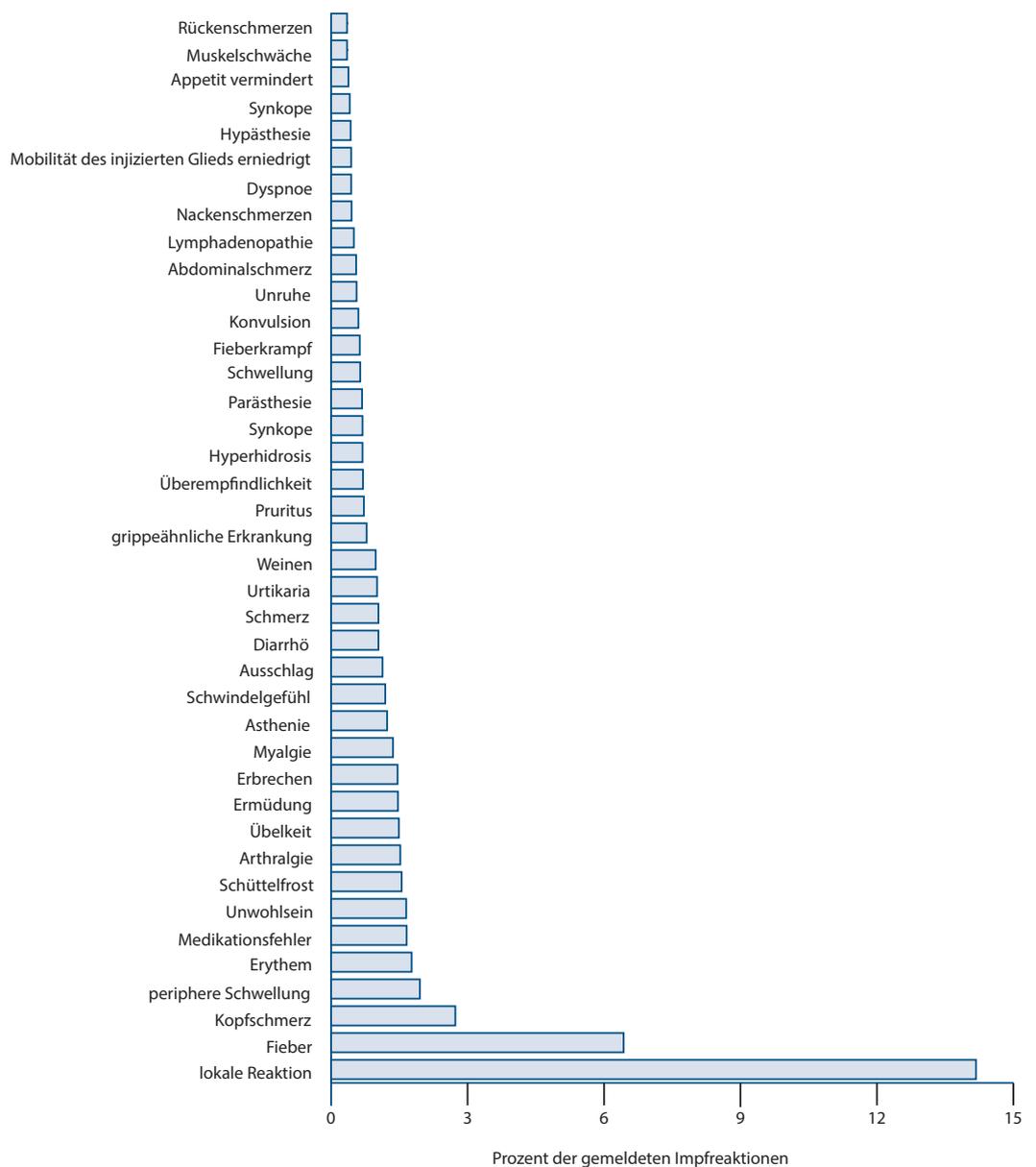


Abbildung 4:
Die 40 am häufigsten gemeldeten Reaktionen im Berichtszeitraum 2014

REFERENZEN

1. Mentzer D et al.: Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2009. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2012;1:17-24

2. Causality assessment of an adverse event following immunization – AEFI. User manual for the revised WHO AEFI causality assessment classification. Publication date: MARCH 2013 Languages: English; ISBN: 978 92 4 150533 8; WHO reference number: WHO/HIS/ EMP/QSS; online: www.who.int/vaccine_safety/publications/aeifi_manual.pdf

3. B. Keller-Stanislawski: Kausalitätsbewertung von Impfnebenwirkungen – neue Kriterien der WHO. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2014;1:31-35

4. www.pei.de/DE/Arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/narkolepsie/narkolepsie-studien-europa.html

5. Bitnun et al.: Measles inclusion-body encephalitis caused by the vaccine strain of measles virus. Clin Infect Dis. 1999;29(4):855-861

6. Lievano et al.: Measles, mumps, and rubella virus vaccine (M-M-R™II): a review of 32 years of clinical and postmarketing experience. Vaccine. 2012;30(48):6918-6926

7. Monafó et al.: Disseminated measles infection after vaccination in a child with a congenital immunodeficiency. J Pediatr. 1994;124(2):273-276

8. www.pei.de/DE/Arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/2014/ablage2014/2014-01-21-sicherheitsbewertung-von-aluminium-in-therapie-allergenen.html

9. www.pei.de/DE/Arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/2015/ablage2015/2015-05-11-sicherheitsinformation-rotavirus-darminvagination.html

10. Farez MF et al.: Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2011;258(7):1197-1206

11. Scheller NM et al.: Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. JAMA. 2015;313(1):54-61

ZUSAMMENFASSUNG

Im Jahr 2014 wurden 3.720 Verdachtsfälle einer Impfkomplication und damit erneut mehr als im Vorjahr (n=3.299) gemeldet. Insbesondere bei Verdachtsfallmeldungen zu nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen wurde ein Anstieg verzeichnet. Das PEI hat ab Inkrafttreten der 16. AMG-Novelle die Zulassungsinhaber aufgefordert, zusätzlich zu schwerwiegenden Meldungen, die spätestens innerhalb von 15 Tagen gemeldet werden müssen, nun auch alle nicht schwerwiegenden Meldungen aus Deutschland als Einzelfallberichte innerhalb von 90 Tagen anzuzeigen. Diese geänderte Meldepflichtung erklärt den Anstieg der Meldungen im Jahr 2014, da sich die absolute Anzahl der Meldungen schwerwiegender Verdachtsfälle 2014 im Vergleich zum Vorjahr nicht verändert hat (1.170 Einzelfälle im Jahr 2012, 1.160 im Jahr 2013 und 1.146 im Jahr 2014).

Lediglich 8,8 Prozent aller Meldungen erhielt das PEI direkt von Gesundheitsämtern. Die Ursache für die geringe Zahl mit abnehmender Tendenz (10,5 % im Jahr 2013) der Meldungen nach dem IfSG ist nicht bekannt.

2014 wurden zwei Todesfälle nach MMRV- bzw. MMR+V-Impfung berichtet. In beiden Fällen kam es zu einem tödlichen Verlauf in Folge einer komplizierten Virusinfektion mit abgeschwächten Impfviren bei Kindern mit einem schweren Immundefekt, der zum Zeitpunkt der Impfung nicht bekannt war. Dies sind die einzigen Meldungen einer tödlich verlaufenden Infektion mit den abgeschwächten Impfviren der MMR- bzw. MMRV-Impfstoffe bei Patienten mit bestehendem Immundefekt, die dem PEI seit 1995 berichtet wurden. Vereinzelt wurden ähnliche Fälle in der Literatur beschrieben. Wie die PEI-Daten zeigen, sind sie eine absolute Rarität. Diese sehr seltenen tragischen Fälle ändern daher das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis der Impfung bei Kindern nicht.

Ein neues Signal für bisher unbekannt Nebenwirkungen durch die in Deutschland angewendeten Impfstoffe ergab sich im Jahr 2014 nicht.

12. DeStefano F et al.: Vaccinations and risk of central Nervous System Demyelinating Diseases in Adults. Arch Neurol. 2003;60(4):504-509

13. Andrews N et al.: Thimerosal Exposure in Infants and Developmental Disorders: A Retrospective Cohort Study in the United Kingdom Does Not Support a Causal Association. Pediatrics. 2004;114(3): 584-591

14. Thompson WW et al.: Early Thimerosal Exposure and Neuropsychological Outcomes at 7 to 10 Years. N Engl J Med. 2007;357:1281-1292

15. Immunization Safety Review: Vaccines and Autism. Institute of medicine (US) Immunization Safety Review Committee. Washington (DC): National Academies Press (US); 2004

16. Sawaishi Y et al.: SSPE following neonatal measles infection. Pediatr Neurol. 1999;20(1):63-65

// Bewertung des gehäuften Auftretens eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) unter intravenöser Immunglobulin (IVIG)-Therapie //

S. MÜLLER

M. FUNK

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

Die Gabe intravenöser Immunglobuline (IVIG) ist therapeutischer Standard bei vielen akuten und chronischen neurologischen oder internistischen Krankheiten bei Erwachsenen und Kindern. Immunglobuline werden aktuell z. B. beim Guillain-Barré-Syndrom, beim variablen Immundefektsyndrom (CVID, common variable immunodeficiency) oder beim Kawasaki-Syndrom als First-Line-Therapie eingesetzt. Im Herbst 2015 wurde seitens der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eine relative Häufung von Meldungen eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) unter Immunglobulintherapie festgestellt. Aufgrund einer auffälligen Disproportionalitätsanalyse (erhöhtes Proportional Reporting Ratio, PRR) wurde das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) als zuständiger Rapporteur von der EMA um eine Signalbewertung gebeten.

HINTERGRUND

Das posteriore reversible Enzephalopathie-Syndrom (PRES) ist ein seltenes neurologisches Syndrom, das sich klinisch durch Kopfschmerzen, Sehstörungen, Krampfanfälle und Bewusstseinsstörungen manifestiert. Diagnostisch findet sich im MRT typischerweise ein symmetrisch auftretendes Hirnödem, vor allem in der posterioren Hemisphäre. Die Art und Verteilung des Ödems ist pathognomonisch und diagnostisch beweisend für ein PRES. Bekannte Auslöser von PRES sind u. a. Krankheiten, die mit hypertonen Zuständen einhergehen wie z. B. Präeklampsie, Eklampsie und Nierenversagen.

Ein gehäuftes Auftreten von PRES wurde aber auch im Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen sowie unter der Therapie mit bestimmten Medikamenten wie z. B. Chemotherapeutika und Immunsuppressiva beobachtet. Auffallend viele PRES-Erkrankungen stehen im Zusammenhang mit dem postinfektiösen Guillain-Barré-Syndrom (GBS) und seinen Varianten Lewis-Sumner-Syndrom (LSS) und Miller-Fisher-Syndrom (MFS). Frauen scheinen etwas häufiger betroffen zu sein, allerdings ist diese Beobachtung statistisch nicht signifikant.

Der klinische Verlauf von PRES ist in der Regel gutartig und eine Restitutio ad integrum wird in den meisten Fällen erreicht. Vereinzelt wird in der Literatur jedoch auch über schwere klinische Verläufe mit persistierenden neurologischen Schäden berichtet, die in der Regel von Infarzierungen oder zerebralen Blutungen verursacht sind.

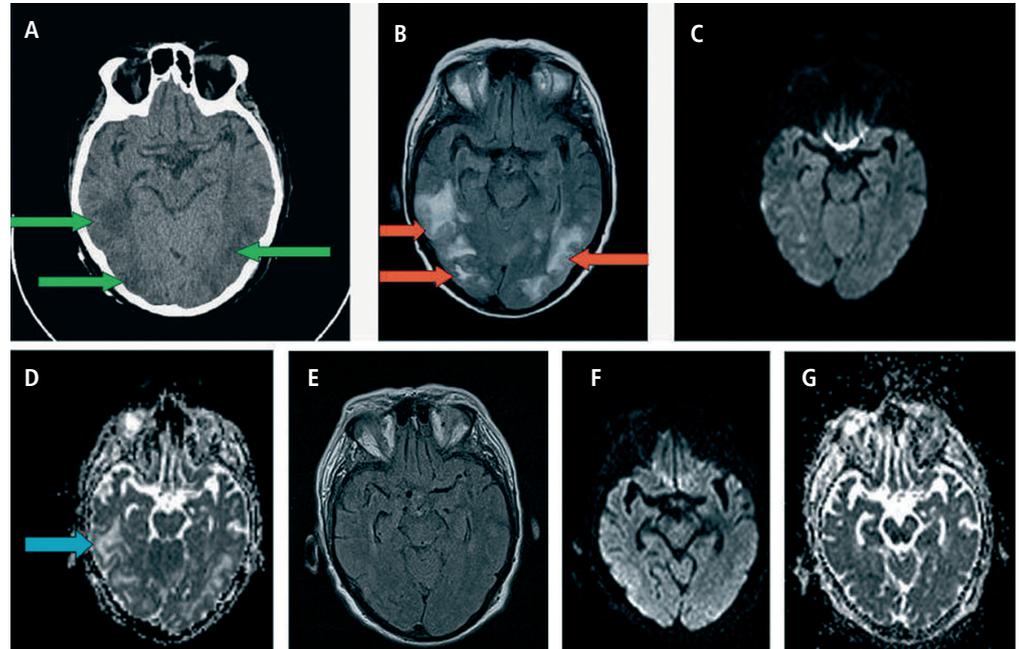
Die Therapie des PRES erfolgt rein symptomatisch und umfasst neben der Senkung eines erhöhten Blutdrucks die Behandlung der Grundkrankheit und soweit möglich die Ausschaltung des oder der auslösenden Faktoren (z. B. Absetzen oder Umsetzung von Begleitmedikation, Dialyse bei Niereninsuffizienz, Plasmapherese etc.).

PRES – PATHOPHYSIOLOGISCHE URSACHEN

Die pathophysiologischen Ursachen von PRES sind noch nicht vollständig geklärt und werden kontrovers diskutiert. Als Hauptursache wird allerdings der Ausfall bzw. die Dysfunktionalität der Blut-Hirn-Schranke gesehen.¹⁻³ Die (vorübergehende) Dysfunktionalität der Blut-Hirn-Schranke scheint durch abrupte Blutdruckschwankungen ausgelöst zu werden.^{1,2}

Abbildung 1:
Typische MRT-Aufnahmen
eines PRES

Quelle: Seiffge et al.¹⁰



Evolution des vasogenen Ödems bei einer 60-jährigen Patientin, die wegen wiederholter Krampfanfälle und Sehstörungen bei ausgeprägtem Hypertonus stationär aufgenommen wurde.

- A** Das initial am Aufnahmetag durchgeführte CT zeigt unspezifische Hypodensitäten temporoparietal beidseits (grüne Pfeile).
 - B** Das am Folgetag durchgeführte MRT liefert den Nachweis eines ausgeprägten supratentoriellen (temporoparietookzipital), kortikalen und subkortikalen Ödems (rote Pfeile) in FLAIR-Technik.
 - C** Das Ödem kommt im Wesentlichen isointens in diffusionsgewichteter Technik zur Darstellung.
 - D** Das Ödem zeigt zum Teil einen erhöhten ADC (apparent diffusion coefficient, blauer Pfeil).
- Das vier Wochen nach erfolgreicher antihypertensiver Therapie durchgeführte Verlaufs-MRT demonstriert eine deutliche Besserung und eine Regredienz des vasogenen Ödems:
- E** FLAIR-Technik
 - F** DWI-Technik
 - G** normalisierter ADC

Normalerweise werden starke Blutdruckschwankungen durch die zerebrale Autoregulation der Blut-Hirn-Schranke verhindert, sodass es zu keinen unmittelbaren Störungen der Durchblutung und Sauerstoffversorgung des Gehirns kommt. Dies geschieht in erster Linie durch eine Änderung des Gefäßtonus (Vasokonstriktion und Vasodilatation), mit der die zerebrale Perfusion kontrolliert wird. Die Veränderungen im Arterienwanddurchmesser werden wiederum durch den Kohlendioxidgehalt im Blut sowie das autonome Nervensystem gesteuert.¹ Bei abrupten und persistierenden Blutdruckanstiegen sowie hypertonen Blutdrucksituationen mit einem mittleren arteriellen Druck > 150 mm Hg kommt es jedoch zu einem Versagen der Autoregulation. Dies führt zu einem erhöhten zerebralen Perfusionsdruck und zerebralen Blutfluss mit Hyperperfusion und in der Folge zur Extravasation von Plasma in das Hirngewebe.²

Eine Erklärung für das bevorzugte Auftreten des Hirnödems in der hinteren Schädelgrube könnte die autonome Nervenversorgung des posterioren Hirngewebes sein. Im Gegensatz zu den frontalen Regionen ist die sympathische Innervation dieser Hirnabschnitte vermindert und somit anfälliger für eine Extravasation von Plasma.^{2,5}

Als weitere Ursache für einen Funktionsausfall der Blut-Hirn-Schranke wird eine endotheliale Dysfunktion zerebraler Gefäße¹ diskutiert, die aufgrund hoher Zytokinpiegel bei entzündlichen Reaktionen wie z. B. Autoimmunerkrankungen oder auch schweren Infektionen (z. B. bei Sepsis) auftreten kann.

Da jedoch auch bei Patienten ohne nennenswerten Blutdruckanstieg ein PRES auftreten kann, müssen noch weitere, derzeit nicht bekannte Einflussfaktoren in Betracht gezogen werden.

THERAPIE MIT IMMUNGLOBULINEN (IVIG)

Die intravenöse Gabe von Immunglobulinen ist therapeutischer Standard bei vielen akuten und chronischen neurologischen oder internistischen Krankheiten bei Erwachsenen und Kindern. So werden Immunglobuline als First-Line-Therapie z. B. beim GBS, beim variablen Immundefektsyndrom (CVID, common variable immunodeficiency) oder beim Kawasaki-Syndrom eingesetzt. Bekannte Nebenwirkungen der Immunglobulintherapie sind Hypersensitivitätsreaktionen, thromboembolische Ereignisse, Hämolyse sowie das Auftreten von aseptischen Meningitiden.

Im Herbst 2015 wurde von der EMA eine relative Häufung von Verdachtsfällen eines PRES im Zusammenhang mit der Therapie von Immunglobulinen registriert.

Hierzu wurden die Meldungen an die europäische Datenbank für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (EudraVigilance-Datenbank) ausgewertet.

Es fand sich ein geringgradig erhöhtes Proportional Reporting Ratio (PRR) von 1,53. Das PRR beschreibt hierbei das Verhältnis der PRES-Melderate bei Immunglobulinen im Verhältnis zur UAW-Gesamtmelderate.

PHARMAKOVIGILANZDATEN

Aufgrund des erhöhten Proportional Reporting Ratio wurde das PEI als zuständiger Rapporteur von der EMA um eine Signalbewertung gebeten.

Zur Datengewinnung wurde eine Recherche in der EudraVigilance-Datenbank durchgeführt. Zudem wurden alle Hersteller von der EMA aufgefordert, einen Bericht mit Auswertung der herstellereigenen Datenbanken anzufertigen. Acht der insgesamt 40 ermittelten Fälle waren Duplikate oder erfüllten nicht die klinischen Kriterien eines PRES. Fünfzehn der danach übrig gebliebenen 32 Fälle befanden sich in

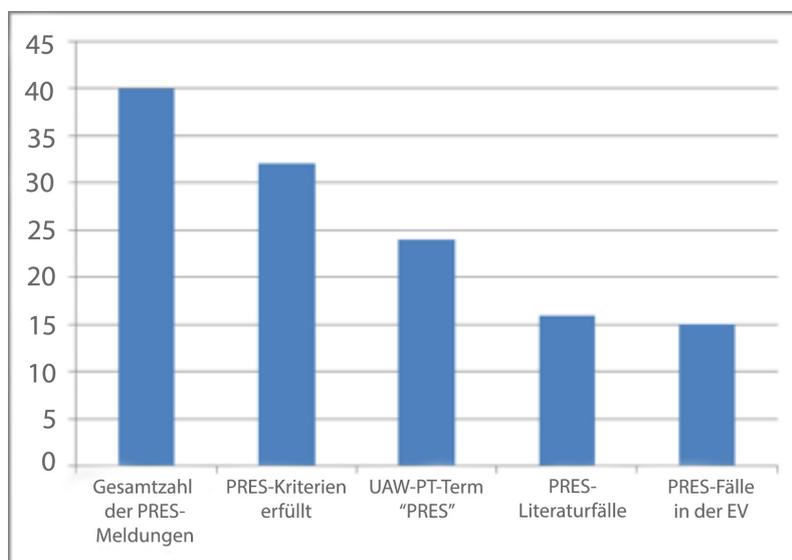


Abbildung 2:
Überblick der PRES-Fälle aus
der Signalanalyse

EV = EudraVigilance-Datenbank
PT = MedDRA Preferred Terms

der EudraVigilance-Datenbank. Hiervon wurden 25 Meldungen auf EMA-Nachfrage von den pharmazeutischen Unternehmen gemeldet, hierbei handelte es sich teilweise um Fälle aus der Literatur. Bei 24 der 32 Fälle lag bereits initial eine Kodierung der Nebenwirkung „PRES“ gemäß MedDRA Preferred Terms vor. Insgesamt 32 Fälle entsprachen somit den diagnostischen Kriterien eines PRES und wurden in die folgende Analyse eingeschlossen.

KOFAKTOREN: GRUNDERKRANKUNG ODER BEGLEITMEDIKAMENTE

Bei 18 der 32 analysierten Fälle wurde ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS) oder eine seiner Varianten als Grunderkrankung gemeldet. Gemäß der Therapierichtlinien der Fachgesellschaft für Neurologie wird bei diesen Erkrankungen die Immunglobulintherapie als First-Line-Therapie empfohlen.

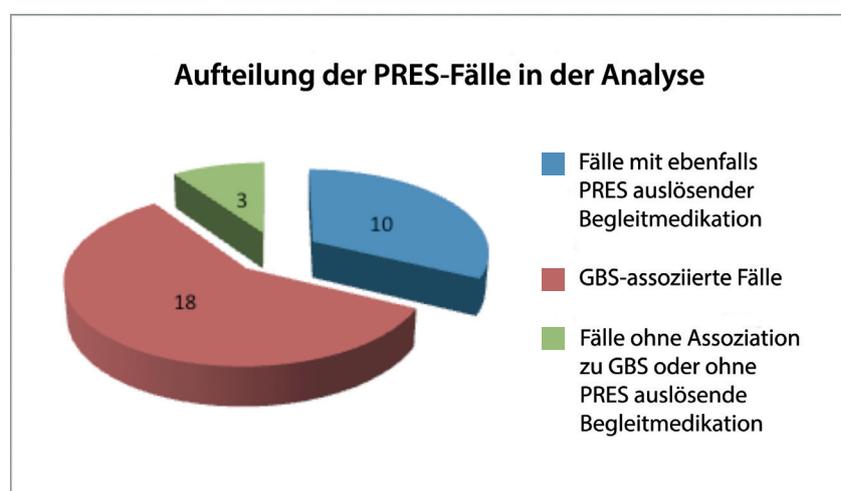
In der Literatur wird das Auftreten eines PRES als mögliche Komplikation von Autoimmunerkrankungen wie z. B. GBS beschrieben.^{6,7} Da über die Hälfte aller im Zusammenhang mit einer Immunglobulintherapie beschriebenen PRES-Fälle bei GBS-Patienten auftraten, ist eine eindeutige Unterscheidung zwischen einer erkrankungs- und einer arzneimittelbedingten Komplikation nicht möglich.

Die Bewertung der Kausalität bei den GBS-assoziierten PRES-Fällen wurde weiterhin durch die Überlappung der PRES-Symptome mit neuropathophysiologischen Veränderungen bei GBS erschwert. So können beispielsweise hypertoniebedingte MRT-Veränderungen der okzipitalen Hirnregionen bei einem GBS auftreten, die sich in ähnlicher Form wie ein PRES darstellen.^{8,9}

Als zweiter Kofaktor ist die Begleitmedikation der Patienten mit Autoimmunerkrankungen zu berücksichtigen. Zehn der 18 GBS-Patienten erhielten zusätzlich zu der Immunglobulintherapie auch immunmodulierende Medikamente (Methylprednisolon, Rituximab, Tacrolimus), für die PRES als mögliche Nebenwirkung beschrieben ist.

Aufgrund der beiden Kofaktoren ist eine eindeutige Zuordnung des PRES als IVIG-assoziiert auf Basis der gemeldeten Daten nicht möglich. Diese Fälle wurden daher vom PEI als nicht bewertbar eingestuft.

Abbildung 3:
Aufteilung der PRES-Fälle
unter Immunglobulintherapie
in der Analyse nach
möglichen Kofaktoren



VERLAUF DES PRES

Bei zwölf der 32 gemeldeten PRES-Fälle kam es zu einer Restitutio ad integrum, bei acht Patienten wurde über ein „recovering“ der Patienten berichtet, ohne dass diese Erholung genauer definiert wurde. Insgesamt wurde ein Todesfall gemeldet, der allerdings nicht auf PRES zurückgeführt, sondern im Zusammenhang mit der schweren Grunderkrankung der Patientin gesehen wurde, die an einer akuten disseminierten Enzephalomyelitis erkrankt war.

Der relativ gutartige Verlauf bei 20 von 32 PRES-Patienten wird durch die wissenschaftliche Literatur bestätigt.^{1,3,11}

AUSWERTUNG DER PRODUKTSPEZIFISCHEN HÄUFIGKEIT EINES IVIG-ASSOZIERTEN PRES

Die Zuordnung der einzelnen gemeldeten PRES-Fälle zu den jeweiligen IVIG-Produkten ergab keinen Hinweis auf eine Häufung bei einem speziellen Produkt (siehe Abbildung 4). Sollte tatsächlich ein kausaler Zusammenhang zwischen PRES und IVIG bestehen, so müsste PRES als eine Komplikation der gesamten Produktklasse (Klasseneffekt) angesehen werden.

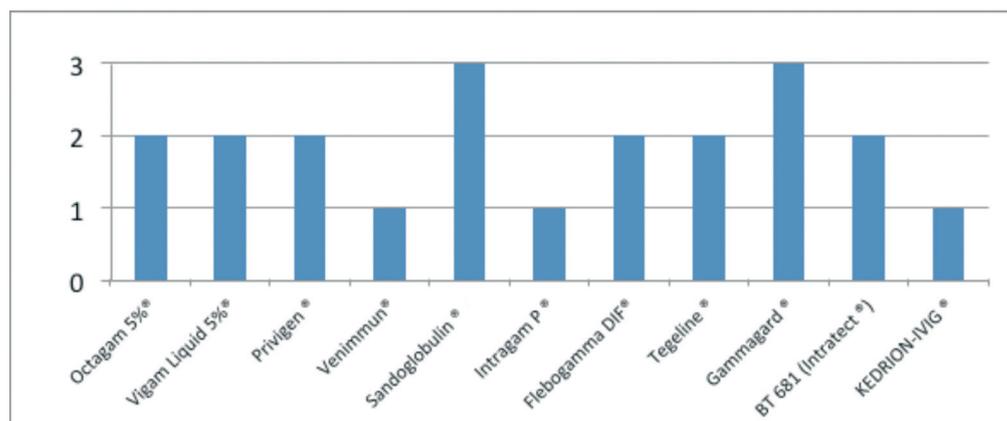


Abbildung 4:
IVIG-Produkte und PRES-Fälle: Meldezeitraum ab Erstzulassung bis Dezember 2015

Geschlechtsspezifische Verteilung

Insgesamt wurde ein PRES bei 17 weiblichen und 15 männlichen Patienten nach IVIG gemeldet. Aufgrund der vorliegenden Daten kann daher keine geschlechtsspezifische Ursache angenommen werden.

Reporting Rate – Melderate

Die Melderate von PRES bezogen auf 1.000 kg der verkauften Produktmenge beträgt auf der Basis der erhobenen Daten $\leq 0,05$ bis $\leq 0,095$, das entspricht einem Verhältnis von ≤ 5 – $\leq 9,5$ per 100.000 kg IVIG. Daraus ergibt sich eine Zahl von maximal zehn PRES-Fällen auf 1,5 bis 3,3 Millionen Applikationen (30 g bzw. 70 g pro Gabe bei einem 70 kg schweren Patienten).

PRES kann damit als eine sehr selten auftretende Nebenwirkung unter Immunglobulintherapie beschrieben werden.

FAZIT

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) kommt in seiner Analyse der posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndrom (PRES)-Fälle nach intravenöser Immunglobulin (IVIG)-Behandlung zu folgendem Ergebnis:

- Das Auftreten von PRES nach IVIG-Behandlung ist ein sehr seltenes Ereignis.
- Es gibt keine produktspezifischen Häufungen.
- Es gibt keine geschlechtsspezifische Häufung.
- Eine eindeutige Kausalität zwischen PRES und der IVIG-Gabe konnte nicht festgestellt werden.
- Eine eindeutige risikominimierende Maßnahme konnte nicht definiert werden.

Um weitere Informationen über dieses seltene Ereignis zu gewinnen, wurden die Hersteller von der Europäischen Arzneimittelagentur aufgefordert, im Rahmen ihrer periodischen Sicherheitsberichte (PSUR, periodic safety update reports) regelmäßige Sicherheitsanalysen bezogen auf die Anzahl der neuen PRES-Fälle durchzuführen und dem PEI vorzulegen.

REFERENZEN

1. Fugate JE et al.: Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol.* 2015;14(9):914-925
2. Feske SK: Posterior reversible encephalopathy syndrome: a review; *Semin Neurol.* 2011;31(2):202-215
3. Legriel S et al.: Understanding Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. In: Vincent JL (ed.): *Annual update in Intensive care and Emergency Medicine.* Springer International Publishing AG, Cham 2011
4. Edvinsson L et al.: Autonomic nerves, mast cells, and amine receptors in human brain vessels. A histochemical and pharmacological study. *Brain Res.* 1976;115(3):377-393
5. Beausang-Linder M et al.: Cerebral circulation in acute arterial hypertension – protective effects of sympathetic nervous activity. *Acta Physiol Scand.* 1981;111(2):193-119
6. Byrne NP et al.: Neuropathologic findings in a Guillain-Barré patient with strokes after IVIg therapy. *Neurology.* 2002;59(3):458-461
7. Rigamonti A et al.: Posterior reversible encephalopathy syndrome as the initial manifestation of Guillain-Barre syndrome: case report and review of the literature; *J Peri Nerv System.* 2012;17:356-360
8. Lo YL et al.: Sulcal abnormalities on brain magnetic resonance imaging in the Guillain-Barré syndrome; *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73(1):92-93
9. Elahi A et al.: Posterior reversible encephalopathy syndrome as the initial manifestation of Guillain-Barré Syndrome; *Neurocrit Care.* 2004;1(4):465-468
10. Seiffge D et al.: Was ist PRES? *Schweiz Med Forum.* 2012;12(25):500-504
11. Pedraza R et al.: Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Review. *Crit Care & Shock.* 2009;12:135-143

// Pharmakovigilanz in klinischen Prüfungen //

T. SUDHOP
(BfArM)

Klinische Prüfungen von Humanarzneimitteln, also klinische Studien mit Arzneimitteln am Menschen, untersuchen in der Regel die Wirksamkeit eines oder mehrerer Prüfärzneimittel. Neben der Wirksamkeit wird bei einer klinischen Prüfung auch die Sicherheit der Prüfärzneimittel untersucht.

Da für noch nicht zugelassene Arzneimittel in Abhängigkeit vom Umfang der bereits durchgeführten klinischen Prüfungen keine beziehungsweise nur wenige Erfahrungen zu dem Nebenwirkungsprofil vorliegen, ist für jede klinische Prüfung mit nicht zugelassenen Prüfärzneimitteln bei der Antragstellung auf behördliche Genehmigung beziehungsweise zustimmende Bewertung durch eine Ethikkommission eine aktuelle Liste der bisher beobachteten Nebenwirkungen vorzulegen. Dies erfolgt in der Regel anhand von tabellarischen Daten in der Prüferinformation (Investigators' Brochure). Anhand der bislang beobachteten und aufgrund präklinischer Daten zusätzlich antizipierten Risiken einerseits und des bisher beobachteten bzw. postulierten Nutzens des noch nicht zugelassenen Arzneimittels andererseits wird für jede klinische Prüfung eine aktuelle Nutzen-Risiko-Abschätzung als Voraussetzung für die Durchführung vorgenommen. So schreibt § 40 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG) vor, dass eine klinische Prüfung nur durchgeführt werden darf, wenn und solange „die vorhersehbaren Risiken und Nachteile gegenüber dem Nutzen für die Person, bei der sie durchgeführt werden soll [...], und der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde ärztlich vertretbar sind“. Aus den gesetzlichen Anforderungen ergibt sich, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht nur vor Beginn, sondern auch während des gesamten Verlaufs der klinischen Prüfung durch den Sponsor überwacht werden muss.

Bereits seit Mitte der 1990er Jahre haben sich internationale Standards für die Sicherheitserfassung in klinischen Prüfungen etabliert, die durch verschiedene europäische und internationale Leitlinien harmonisiert wurden.

UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE UND SCHWERWIEGENDE UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

Das niederschwelligste Sicherheitsereignis in einer klinischen Prüfung ist das unerwünschte Ereignis (adverse event, AE). § 3 Absatz 6 der Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung, GCP-V) definiert ein unerwünschtes Ereignis als jedes nachteilige Vorkommnis, das einem Prüfungsteilnehmer widerfährt, dem ein Prüfpräparat verabreicht wurde. Dabei ist es für die Einstufung unerheblich, ob dieses Ereignis in einem Kausalzusammenhang zum Prüfpräparat steht. Unerwünschte Ereignisse werden vom Prüfer sowohl in der Patientenakte als auch im Prüfbogen (Case Report Form, CRF) dokumentiert. Jeder Prüfbogen wird pseudonymisiert vom Sponsor ausgewertet und die dokumentierten, unerwünschten Ereignisse in seiner Pharmakovigilanzdatenbank gespeichert. Besteht der Verdacht auf einen Kausalzusammenhang zwischen einem unerwünschten Ereignis und der Einnahme eines Prüfpräparats, liegt der Verdacht auf eine Nebenwirkung des Prüfpräparats vor (adverse reaction). Für sogenannte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (serious adverse events, SAEs) besteht für Prüfer eine unverzügliche Meldepflicht, das heißt, solche Ereignisse müssen in der Regel innerhalb von 24 Stunden durch den Prüfer an den Sponsor gemeldet werden. International harmonisiert durch die „Leitlinie über die Gute Klinische Praxis“ (Note for Guidance on Good Clinical Practice, ICH-GCP E6) und gleichlautend in § 3 Abs. 8 der GCP-V wird ein unerwünschtes Ereignis als schwerwiegend (serious)

bezeichnet, wenn es

- tödlich oder lebensbedrohend ist,
- eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht,
- zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder
- eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler

zur Folge hat.

Mit Ausnahme der SAEs, für die laut Prüfplan oder Prüferinformation keine unverzügliche Berichterstattung an den Sponsor erforderlich ist, ist der Prüfer verpflichtet, den Sponsor unverzüglich, das heißt in der Regel innerhalb von 24 Stunden, nachdem der Prüfer selbst Kenntnis von dem SAE erhalten hat, zu unterrichten. Dabei sollte der Prüfer neben der Beschreibung des Ereignisses auch seine Einschätzung zum möglichen Kausalzusammenhang in Bezug auf das Prüfpräparat abgeben. Der Sponsor muss jedes ihm von einem Prüfer gemeldete SAE unverzüglich noch einmal eigenständig bewerten. Dabei stehen primär zwei Fragen im Vordergrund:

- a) Handelt es sich um den Verdachtsfall einer Nebenwirkung (Kausalitätsbewertung)?
- b) Falls ja, ist die berichtete Nebenwirkung nach Art und Schwere bekannt (Bewertung der Bekanntheit)?

KAUSALITÄTSBEWERTUNG

Für alle SAEs ist eine umgehende Kausalitätsbewertung zum Prüfpräparat erforderlich, um gegebenenfalls Maßnahmen zur Risikominderung ergreifen zu können. Ist ein unerwünschtes Ereignis zwar zum Beispiel lebensbedrohlich, aber mit hinreichender Wahrscheinlichkeit nicht auf das verabreichte Prüfpräparat zurückzuführen, so ist das unerwünschte Ereignis in der Regel ohne Konsequenz für die Nutzen-Risiko-Bewertung der klinischen Prüfung. Anders kann es sich hingegen verhalten, wenn ein Kausalzusammenhang mit dem Prüfpräparat angenommen werden muss. Daher ist die Kausalitätsbewertung von besonderer Bedeutung und muss sowohl vom Prüfer als auch vom Sponsor getrennt voneinander vorgenommen werden.

Gelangen Prüfer und/oder Sponsor zu der Auffassung, dass ein hinreichender Verdacht auf einen Kausalzusammenhang zum Prüfpräparat vorliegt, besteht damit der Verdacht auf eine schwerwiegende Nebenwirkung (serious adverse reaction, SAR). Grundsätzlich sollte der Sponsor den Prüfer in seiner Kausalitätsbewertung nicht beeinflussen und insbesondere keine Herabstufung (down grading) der Prüferbewertung vornehmen. Für die Bewertung des möglichen Kausalzusammenhangs gibt es keine allgemein verbindlichen Vorschriften; es sind jedoch verschiedene Algorithmen in der Literatur beschrieben. Sehr häufig werden dabei der Algorithmus des Uppsala Monitoring Centre, einem WHO Collaborating Centre (WHO-UMC)¹, und die Nebenwirkungs-Wahrscheinlichkeits-Skala nach Naranjo² verwendet.

BEWERTUNG DER ART UND SCHWERE DER NEBENWIRKUNG?

Für die Frage der Beurteilung einer Meldeverpflichtung eines Verdachtsfalles einer Nebenwirkung an die Behörden ist neben der Kausalitätsbewertung noch die Frage der Bekanntheit einer Nebenwirkung von Bedeutung. Nur nach Art und Schwere bisher nicht bekannte schwerwiegende Nebenwirkungen sind als Verdachtsfälle umgehend den Behörden und Ethikkommissionen zu melden. Während die Kausalitätsbewertung eines unerwünschten Ereignisses sowohl durch den Prüfer als auch den Sponsor vorgenommen wird, nimmt die Bewertung der Bekanntheit in der Regel nur der Sponsor vor. Dabei prüft der Sponsor, ob die gemeldete Nebenwirkung für das Prüfpräparat bereits in der Referenzsicherheitsinformation (reference safety information, RSI) für das Prüfpräparat aufgeführt ist.

Für nicht zugelassene Arzneimittel ist die Referenzsicherheitsinformation im Allgemeinen ein besonders bezeichneter Abschnitt in der Prüferinformation. Wird bei zugelassenen Prüfpräparaten eine Fachinformation anstelle einer gesonderten Prüferinformation verwendet, werden alle Sicherheitsinformationen aus dieser Fachinformation als Referenzsicherheitsinformation herangezogen. Für die Beurteilung, ob eine Nebenwirkung bekannt ist, muss sowohl die Art der Nebenwirkung als auch deren Schwere mit der Referenzsicherheitsinformation verglichen werden. Ist eine Nebenwirkung zwar ihrer Art nach in der Referenzsicherheitsinformation aufgeführt, nicht aber in der jetzt beobachteten (ausgeprägteren) Schwere, so gilt eine solche Nebenwirkung als unerwartet. So wird z. B. eine nekrotisierende Pankreatitis als unerwartet klassifiziert, wenn in der Referenzsicherheitsinformation bislang keine oder nur mildere Pankreatitiden als Nebenwirkung aufgelistet sind.

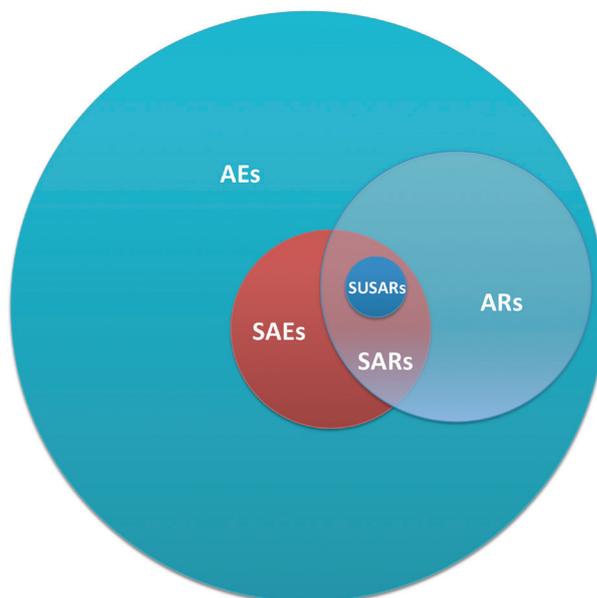
VERDACHTSFÄLLE UNERWARTETER SCHWERWIEGENDER NEBENWIRKUNGEN (SUSARs)

Ergibt die Kausalitätsbewertung eines SAE den hinreichenden Verdacht auf eine schwerwiegende Nebenwirkung und ist diese nach Art und/oder Schwere unerwartet, liegt der Verdachtsfall auf eine unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung (suspected unexpected serious adverse reaction, SUSAR) vor. SUSARs ziehen eine unverzügliche Meldepflicht für den Sponsor nach sich. In der EU müssen tödliche oder lebensbedrohliche SUSARs innerhalb von sieben Tagen, alle anderen innerhalb von 15 Tagen gemeldet werden. Für Deutschland gilt: Der Sponsor hat über jedes SUSAR mit Prüfpräparaten mit demselben Wirkstoff, die in dieser oder einer anderen klinischen Prüfung dieses Sponsors eingesetzt wurden,

- die in Deutschland zuständige Ethikkommission,
- die zuständige Bundesoberbehörde,
- die an der klinischen Prüfung (in Deutschland) beteiligten Prüfer und
- die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der EU/EWR, in denen die klinische Prüfung ebenfalls durchgeführt wird,

innerhalb von sieben bzw. 15 Tagen zu unterrichten. Im Fall eines tödlichen oder lebensbedrohlichen SUSAR sind gegebenenfalls weitere relevante Informationen innerhalb von höchstens acht weiteren Tagen an die oben genannten Stellen zu übermitteln.

Abbildung:
 Beziehungen zwischen unerwünschten Ereignissen (adverse events, AEs), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (serious adverse events, SAEs), Nebenwirkungen (adverse reactions, ARs), schwerwiegenden Nebenwirkungen (serious adverse reactions, SARs) und Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung (suspected unexpected serious adverse reactions, SUSARs)



WEITERE MELDEPFLICHTEN

Zusätzlich zur Meldepflicht von SUSARs besteht eine Meldepflicht für jeden Sachverhalt, der eine erneute Nutzen-Risiko-Bewertung des Prüfpräparates erfordert. § 13 Abs. 4 der GCP-V nennt hier beispielhaft

- Einzelfallberichte von erwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen mit einem unerwarteten Ausgang,
- eine Erhöhung der Häufigkeit erwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen, die als klinisch relevant bewertet wird,
- Verdachtsfälle schwerwiegender unerwarteter Nebenwirkungen, die sich ereigneten, nachdem die betroffene Person die klinische Prüfung bereits beendet hatte, und
- Ereignisse im Zusammenhang mit der Studiendurchführung oder der Entwicklung des Prüfpräparates, die möglicherweise die Sicherheit der betroffenen Personen beeinträchtigen können.

Auch hier ist der Sponsor zur Meldung verpflichtet. Die Meldefrist beträgt maximal 15 Tage. Die Meldung ist an die in Deutschland zuständige Ethikkommission, die zuständige Bundesoberbehörde und an die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der EU/EWR, in denen die klinische Prüfung ebenfalls durchgeführt wird, zu richten. Eine Meldepflicht an die beteiligten Prüfer besteht bei diesen Sachverhalten hingegen nicht.

JAHRESSICHERHEITSBERICHTE

Zusätzlich zu den ereignisbezogenen Meldepflichten besteht für Sponsoren klinischer Prüfungen die Verpflichtung, einmal jährlich (oder auf Verlangen) eine Liste aller während der Prüfung aufgetretenen Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen sowie einen Bericht über die Sicherheit der betroffenen Personen vorzulegen. Dies erfolgt seit 2014 in Form eines Development Safety Update Reports (DSUR). Das in der ICH-Leitlinie E14 beschriebene Format eines DSUR umfasst neben der Liste der Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen auch eine kumulative Auflistung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAEs) sowie eine Einschätzung der Sicherheit der Substanz und der laufenden klinischen Prüfungen. Der DSUR ist typischerweise substanzbezogen und umfasst alle klinischen Prüfungen mit demselben Wirkstoff, die vom Sponsor im Berichtszeitraum durchgeführt wurden. Der Berichtszeitraum umfasst in der Regel zwölf Monate, kann aber gegebenenfalls auch verkürzt werden.

FAZIT

Die Maßnahmen zur Pharmakovigilanz in klinischen Prüfungen zielen in erster Linie auf die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für die Teilnehmer einer laufenden klinischen Prüfung ab und dienen bei nicht zugelassenen Arzneimitteln dem systematischen Erkenntnisgewinn zur Sicherheit eines neuen Arzneimittels. Die Meldepflichten und -fristen unterscheiden sich wesentlich von denen im Postmarketing-Bereich und sollen Sponsor, Ethikkommissionen und Behörden in die Lage versetzen, neue wesentliche Sicherheitsinformationen rasch bewerten zu können.

REFERENZEN

1. who-umc.org/Graphics/24734.pdf; letzter Zugriff 10. Juni 2016

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

// Anaphylaxie nach Impfung von Kindern und Jugendlichen in Deutschland //

D. OBERLE

J. PAVEL

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

Anaphylaxie ist ein potenziell lebensbedrohliches Ereignis. Eine deutschlandweite Untersuchung des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) in Kooperation mit der Universitätskinderklinik Mannheim und dem Robert Koch-Institut (RKI) zur Häufigkeit der Anaphylaxie nach Impfung von Kindern und Jugendlichen zeigte in Übereinstimmung mit Daten aus der Literatur, dass Anaphylaxie nach Impfung von Kindern und Jugendlichen sehr selten ist. Verglichen mit anderen Vakzinen war der AS03-adjuvantierte Impfstoff gegen die pandemische Influenza A/H1N1v mit einem höheren Risiko für das Auftreten einer Anaphylaxie assoziiert.

HINTERGRUND

Unter Anaphylaxie versteht man eine systemische Überempfindlichkeitsreaktion auf einen äußeren Stimulus hin, die durch plötzlichen Beginn sowie Freisetzung von Zytokinen und Entzündungsmediatoren gekennzeichnet ist und schnell zu einem lebensbedrohlichen Multiorganversagen führen kann. Die in der Literatur berichteten Schätzer für die Inzidenz von Anaphylaxie nach Impfung von Kindern und Jugendlichen schwanken je nach Studie zwischen 0,65 Fällen pro 1.000.000 verabreichte Dosen und 22,4 Fällen pro 100.000 verabreichte Dosen.¹⁻⁵

Eine Anaphylaxie nach Impfung erfordert schnelles therapeutisches Eingreifen und kann in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Um belastbare Zahlen zur Häufigkeit von Anaphylaxie nach Impfungen zu erhalten, initiierte das PEI in Kooperation mit der Universitätskinderklinik Mannheim und dem RKI eine deutschlandweite Untersuchung zur Häufigkeit einer Anaphylaxie nach Impfung von Kindern und Jugendlichen sowie zu klinischem Bild, Therapie und Ausgang dieser schwerwiegenden Nebenwirkung (UAW, unerwünschte Arzneimittelwirkung). Die Ergebnisse der Untersuchung wurden in der Fachzeitschrift *Pediatric Infectious Diseases Journal* in englischer Sprache veröffentlicht.⁶ Im Folgenden werden wichtige Inhalte dieses Beitrags vorgestellt.

METHODEN

ESPED-Studie

ESPED steht für „Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland“. Alle ESPED-Untersuchungen basieren auf dem gleichen Prinzip⁷: Eine Berichtskarte mit einer Liste von seltenen Erkrankungen wird monatlich an alle teilnehmenden Kinderkliniken in Deutschland geschickt. Alternativ steht ein Online-Tool zur Dateneingabe zur Verfügung. Die Ansprechpartner in den Kliniken füllen die (elektronische) Berichtskarte aus und tragen für jede der betreffenden seltenen Erkrankungen die Anzahl der Fälle ein, die im Berichtsmonat in der teilnehmenden Klinik wegen der jeweiligen (Verdachts-) Diagnose stationär aufgenommen wurden. Auch wird rückgemeldet, wenn im Berichtsmonat keine Fälle aufgetreten sind. Im Falle einer positiven Rückmeldung wird vom ESPED-Studiensekretariat für jeden gemeldeten Verdachtsfall einer seltenen Erkrankung ein detaillierter Erhebungsbogen zu Symptomen, Diagnostik, Verlauf, Behandlung und Ausgang an die teilnehmende Kinderklinik geschickt. Der Ansprechpartner füllt die Erhebungsbogen aus und sendet sie an ESPED zurück. Unter der Federführung der Universitätskinderklinik Mannheim wurde eine ESPED-Studie zu Anaphylaxie nach Impfung von Kindern

und Jugendlichen ins Leben gerufen. Der Berichtszeitraum erstreckte sich vom 1. Juni 2008 bis 31. Mai 2010. Von den teilnehmenden Kinderkliniken sollten stationär aufgenommene Patienten unter 18 Jahren mit Verdacht auf Anaphylaxie innerhalb von 48 Stunden nach Impfung an ESPED gemeldet werden.

Alle eingegangenen Fallberichte wurden von qualifiziertem medizinischem Personal gemäß den Kriterien der Falldefinition der Brighton Collaboration (BC) für Anaphylaxie als unerwünschtes Ereignis nach Impfung⁶ validiert.

Die BC-Falldefinition für Anaphylaxie als unerwünschtes Ereignis nach Impfung klassifiziert Verdachtsfälle von Anaphylaxie nach diagnostischer Sicherheit unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Berücksichtigt werden dabei Zeichen und Symptome aus den vier Organsystemen kardiovaskuläres, respiratorisches, dermatologisches und gastrointestinales System (siehe Kasten) sowie ein Laborwert.⁶

Major- und Minor-Kriterien der Anaphylaxie

Für alle Level der diagnostischen Sicherheit gilt:

Anaphylaxie ist ein Syndrom, das charakterisiert ist durch

- plötzlichen Beginn UND
- schnelles Fortschreiten von Zeichen und Symptomen UND
- Beteiligung von mehreren (≥ 2) Organsystemen

Für Level 1 der diagnostischen Sicherheit gilt:

- ≥ 1 Major-Kriterium aus dem dermatologischen System UND
- ≥ 1 Major-Kriterium aus dem kardiovaskulären System UND/ODER
- ≥ 1 Major-Kriterium aus dem respiratorischen System

Für Level 2 der diagnostischen Sicherheit gilt:

- ≥ 1 Major-Kriterium aus dem kardiovaskulären System UND ≥ 1 Major-Kriterium aus dem respiratorischen System ODER
- ≥ 1 Major-Kriterium aus dem kardiovaskulären ODER aus dem respiratorischen System UND
- ≥ 1 Minor-Kriterium aus ≥ 1 anderen Organsystem (nicht kardiovaskulär/nicht respiratorisch) ODER
- (≥ 1 Major-Kriterium aus dem dermatologischen System) UND (≥ 1 Minor-Kriterium aus dem kardiovaskulären System UND/ODER aus dem respiratorischen System)

Für Level 3 der diagnostischen Sicherheit gilt:

- ≥ 1 Minor-Kriterium aus dem kardiovaskulären ODER respiratorischen System UND
- ≥ 1 Minor-Kriterium aus jeweils ≥ 2 anderen Organsystemen/Kategorien

Dabei werden die Fälle in Level 1 bis 5 der diagnostischen Sicherheit eingeteilt. Level 1 bis 3 identifizieren Ereignisse, die mit der BC-Falldefinition vereinbar sind. Bei Level 4 handelt es sich um Ereignisse, bei denen vom meldenden Arzt zwar eine Anaphylaxie berichtet wird, aber entscheidende Informationen zur Erfüllung der BC-Falldefinition fehlen. Bei Level 5 wird eine Anaphylaxie ausgeschlossen. Für die Studie liegt ein positives Votum der Ethikkommission des Universitätsklinikums Mannheim vor (2008-274E-MA).

Verdachtsfallmeldungen einer Anaphylaxie nach Impfung von Kindern und Jugendlichen an das Paul-Ehrlich-Institut

Als weitere Datenquelle wurde die Nebenwirkungsdatenbank des PEI herangezogen. Gemäß §6 (1) Abs. 3 IfSG sind Ärzte und Heilpraktiker verpflichtet, den Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung an die lokalen Gesundheitsämter zu melden. Diese leiten die erhaltenen Verdachtsfallmeldungen an die zuständigen Landesbehörden und die Bundesoberbehörde (PEI) weiter. Zulassungsinhaber von Impfstoffen sind nach § 63b AMG verpflichtet, Verdachtsfälle von schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen an das PEI zu melden. Die eingehenden Verdachtsfallmeldungen werden in die UAW-Datenbank des PEI aufgenommen.

Eine möglichst sensitive Suchstrategie wurde eingesetzt, um die Identifizierung aller infrage kommenden Verdachtsfallmeldungen zu gewährleisten. Zu diesem Zweck wurden standardisierte MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)-Abfragen (Standardized MedDRA queries, SMQs) verwendet.⁹

Bei Patienten unter 18 Jahren mit Impfung zwischen dem 1. Juni 2008 und 31. Mai 2010 wurde eine SQL (Structured Query Language)-Abfrage mit folgenden Suchbegriffen („Preferred Terms, PT“) der MedDRA SMQs durchgeführt: „Anaphylaktische Reaktion im engeren Sinn“, „Anaphylaktische Reaktion im weiteren Sinn“, „Hypersensitivität im engeren Sinn“ und „Hypersensitivität im weiteren Sinn“. Die von den SMQs identifizierten Verdachtsfallmeldungen wurden von medizinisch qualifiziertem Personal nach den Kriterien der BC-Falldefinition für Anaphylaxie als unerwünschtes Ereignis nach Impfung⁸ validiert. Verdachtsfallmeldungen einer Anaphylaxie innerhalb von 48 Stunden nach Impfung, die den Kriterien der BC-Falldefinition (Level 1–3) entsprachen und bei denen eine Krankenhausaufnahme dokumentiert war, gingen in die primäre Analyse ein.

Capture-Recapture-Methode

Die aus der Zoologie stammende Capture-Recapture-Methode¹⁰, auch „Rückfangmethode“ genannt, wird in der Epidemiologie eingesetzt, um unter Verwendung von Informationen aus mindestens zwei Quellen die Größe von Populationen zu schätzen.¹¹ Aus den Informationen von Datenquelle 1 (validierte an ESPED gemeldete Fälle von Anaphylaxie) und den Informationen aus Datenquelle 2 (validierte an das PEI gemeldete Fälle von Anaphylaxie) wurde die Gesamtfallzahl geschätzt.

Data linkage

Das Zuordnen (data linkage) validierter Anaphylaxiefälle, die sowohl an ESPED als auch an das PEI gemeldet worden waren, wurde manuell anhand der Angaben zu Geburtsjahr und -monat, Geschlecht, Impfdatum, Handelsname des Impfstoffs und berichteten Reaktionen durchgeführt.

Exposition

Um die die Größe der Exposition, d. h. die Anzahl der verimpften Dosen, zu schätzen, wurden verschiedene Wege besprochen. Für den AS03-adjuvantierten Impfstoff gegen die pandemische Influenza A/H1N1v (Pandemrix®, GlaxoSmithKline, Rixensart, Belgien) lagen aus einer früheren Untersuchung des RKI Schätzer für die Impfrate bei unter 18-Jährigen vor.¹² Bezüglich der von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlenen Impfungen bei Kindern und Jugendlichen wurden die Schätzer für die Anzahl der im Beobachtungszeitraum verimpften Dosen im Rahmen des vom RKI ins Leben gerufenen Impfmonitoringprojekts auf Basis der von den Kassenärztlichen Vereinigungen in anonymisierter Form

zur Verfügung gestellten Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherungen ermittelt.¹³ Für privat versicherte Kinder und Jugendliche wurden Schätzer für die Anzahl der im Beobachtungszeitraum verimpften Dosen aus den Daten der gesetzlich versicherten Kinder und Jugendlichen extrapoliert.

Für Gripeschutzimpfungen sowie die Impfung gegen Rotavirus-Gastroenteritis waren keine Schätzer für die Exposition verfügbar, da im gewählten Beobachtungszeitraum keine STIKO-Empfehlung für diese Impfungen bei Kindern und Jugendlichen vorlag.

Zur Berechnung des Anteils der Krankenhausaufnahme in der Altersgruppe der unter 18-Jährigen wegen Anaphylaxie nach Impfung wurden dem PEI vom Statistischen Bundesamt Daten aus der Krankenhausstatistik von 2008 bis 2010 zu Hospitalisierungen wegen Anaphylaxie aufgrund der Hauptursachen (ICD-10-Kodes T78.0 „Anaphylaktischer Schock durch Nahrungsmittelunverträglichkeit“, T78.2 „Anaphylaktischer Schock, nicht näher bezeichnet“, T80.5 „Anaphylaktischer Schock durch Serum“ sowie T88.6 „Anaphylaktischer Schock als unerwünschte Nebenwirkung eines indikationsgerechten Arzneimittels oder einer indikationsgerechten Droge bei ordnungsgemäßer Verabreichung“) zur Verfügung gestellt.

Statistische Analyse

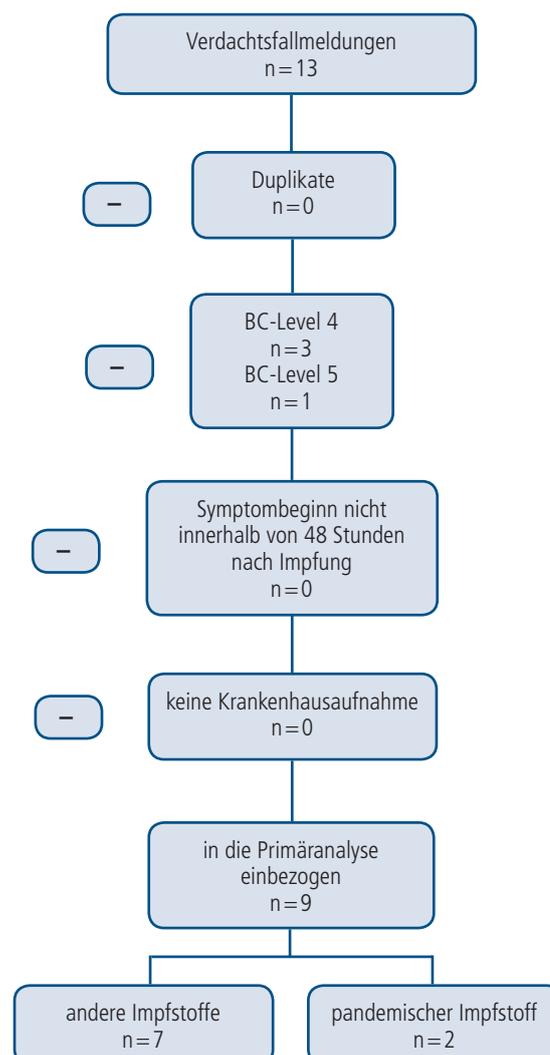
Der Capture-Recapture-Punktschätzer wurde nach der von Chapman et al.¹⁴ beschriebenen Methode berechnet. Die Varianz des Chapman-Schätzers und der Standardfehler wurden nach Seber¹⁵ und Wittens¹⁶ berechnet. Das 95%-Konfidenzintervall wurde basierend auf dem Standardfehler mithilfe einer Log-Transformation (Formel 12)¹⁷ berechnet. Die statistischen Analysen wurden mit der Software SAS, Version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC/USA) durchgeführt.

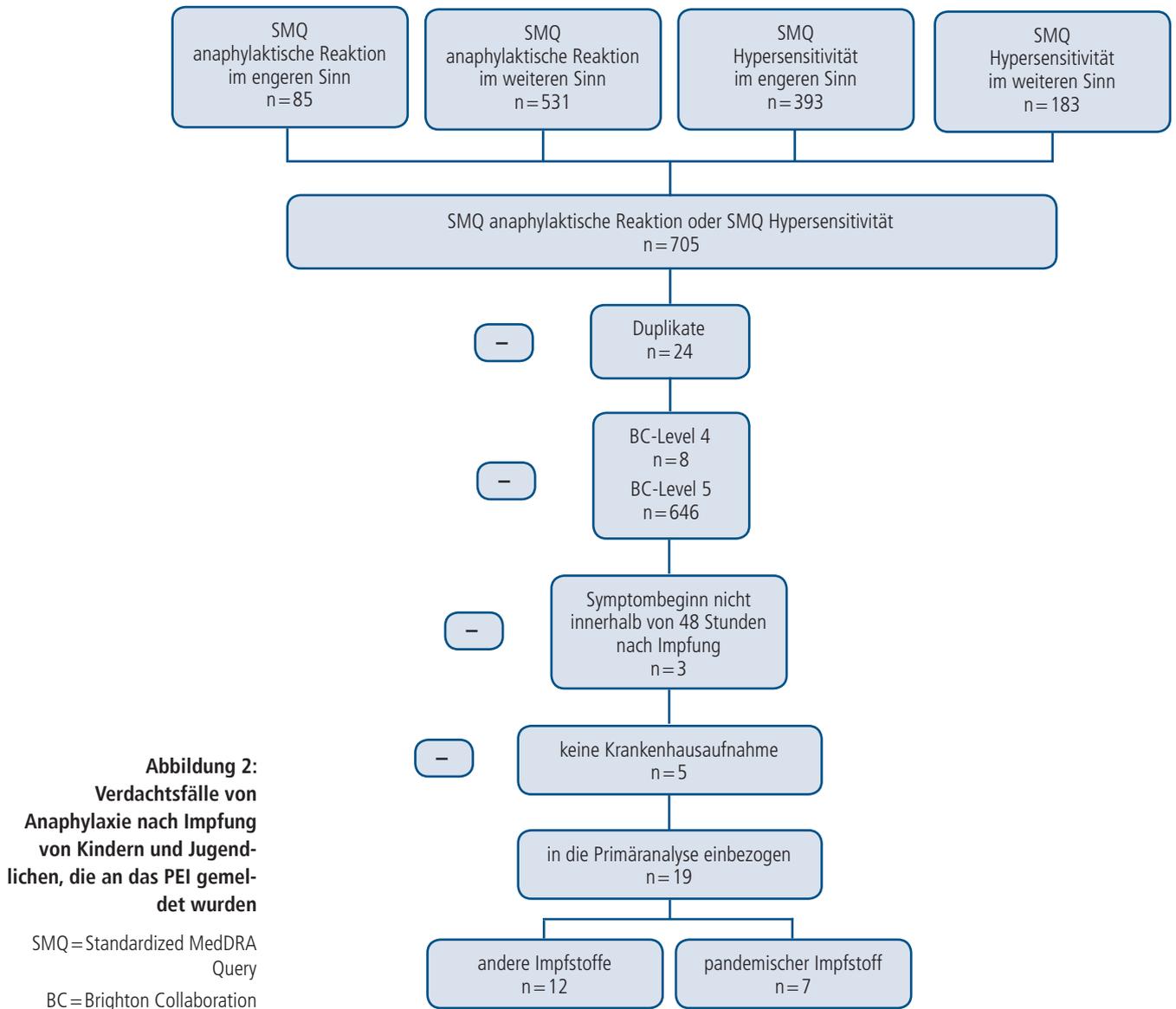
ERGEBNISSE

Im Jahr 2008 nahmen 370 von 373 Kinderkliniken in Deutschland an ESPED-Studien teil (Beteiligung 99,2%), wobei insgesamt 473 Ansprechpartner kontaktiert wurden. Der Rücklauf lag bei 96 Prozent. Während des 24-monatigen Beobachtungszeitraums erhielt ESPED insgesamt 13 Verdachtsfallmeldungen von Anaphylaxie nach Impfung bei Kindern und Jugendlichen. Davon wurden neun in die primäre Analyse einbezogen (Abbildung 1).

Da sich die Suchbegriffe der vier eingesetzten SMQs (Standardized MedDRA queries) überschneiden, wurden zahlreiche Meldungen im Rahmen der Recherche in

Abbildung 1:
Verdachtsfälle von Anaphylaxie nach Impfung von Kindern und Jugendlichen, die an ESPED (Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland) gemeldet worden waren
BC = Brighton Collaboration





der UAW-Datenbank des PEI von mehr als einer SMQ gefunden, sodass die Gesamtzahl der Meldungen (n=705) kleiner war als die Anzahl der Meldungen, die von den vier SMQs einzeln gefunden wurden (Abbildung 2). Nach Entfernen von Duplikaten (n=24), Ausschluss von Meldungen, die mit Level 4 (n=8) und Level 5 (n=646) klassifiziert worden waren, Ausschluss von Meldungen, bei denen die Symptome nicht innerhalb von 48 Stunden nach Impfung eingetreten waren (n=3) und Ausschluss von Meldungen ohne dokumentierte Krankenhausaufnahme (n=5), blieben 19 Meldungen aus der PEI-Datenbank übrig, die in die primäre Analyse einfließen (Abbildung 2).

Von den insgesamt 22 Fallberichten, die in die primäre Analyse gingen, wurden acht (36,4%) mit Level 1, dreizehn (59,1%) mit Level 2 und einer (4,5%) mit Level 3 klassifiziert. Drei Fälle sind ausschließlich an ESPED berichtet worden, dreizehn ausschließlich an das PEI und sechs wurden sowohl an ESPED als auch an das PEI gemeldet (Tabelle 1). Das mediane Alter der betroffenen Patienten lag bei 7,0 Jahren (Spannweite zwei Monate bis 17 Jahre). Bei vier Patienten (18,2%) wurde eine vorbeste-

Alter	Ausschließlich an ESPED berichtete Fälle (n=3)		Ausschließlich an PEI berichtete Fälle (n=13)		An ESPED und PEI berichtete Fälle (n=6)		Insgesamt berichtete Fälle (n=22)	
	Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
	2 Ja.	14 Mo. bis 13 Ja.	7 Ja.	2 Mo. bis 15 Ja.	12 Ja.	4 Mo. bis 17 Ja.	7 Ja.	2 Mo. bis 17 Ja.
Geschlecht	n	%	n	%	n	%	n	%
männlich	2	66,7	8	61,5	3	50,0	13	59,1
weiblich	1	33,3	5	38,5	3	50,0	9	40,9
Berichtsjahr	n	%	n	%	n	%	n	%
2008	1	33,3	3	23,1	3	50,0	7	31,8
2009	1	33,3	10	76,9	2	33,3	13	59,1
2010	1	33,3	0	0,0	1	16,7	2	9,1
vorbestehende Allergie	n	%	n	%	n	%	n	%
ja	0	0,0	2	15,4	2	33,3	4	18,2
nein	3	100,0	5	38,5	3	50,0	11	50,0
k. A.	0	0,0	6	46,2	1	16,7	7	31,8
andere Vor-erkrankung	n	%	n	%	n	%	n	%
ja	1	33,3	3	23,1	2	33,3	6	27,3
nein	2	66,7	5	38,5	2	33,3	9	40,9
k. A.	0	0,0	5	38,5	2	33,3	7	31,8
Begleit-medikation	n	%	n	%	n	%	n	%
ja	1	33,3	1	7,7	3	50,0	5	22,7
nein	2	66,7	2	15,4	3	50,0	7	31,8
k. A.	0	0,0	10	76,9	0	0,0	10	45,5
Therapie	n	%	n	%	n	%	n	%
ja	2	66,7	11	84,6	6	100,0	19	86,4
nein	1	33,3	0	0,0	0	0,0	1	4,5
k. A.	0	0,0	2	15,4	0	0,0	2	9,1
Ausgang	n	%	n	%	n	%	n	%
wiederhergestellt	3	100,0	12	92,3	6	100,0	21	95,5
Tod	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
k. A.	0	0,0	1	7,7	0	0,0	1	4,5

Tabelle 1: Beschreibung der Fälle von Anaphylaxie nach Impfung, die an ESPED und PEI berichtet worden waren, absolute und relative Häufigkeiten (bezogen auf die Patientenzahl)

ESPED=Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland; PEI=Paul-Ehrlich-Institut; n=Anzahl; Mo.=Monate; Ja.=Jahre; k. A.=keine Angabe

hende Allergie berichtet (Patient 1: Amoxicillin, Penicillin; Patient 2: Milben; Patient 3: Ambroxolhydrochloridsirup, Birke, Nüsse, Roggen und Gräser; Patient 4: Pollen, Milben und Nahrungsmittel). Bei sechs Kindern und Jugendlichen bestanden andere Vorerkrankungen. In fünf Fällen wurde eine Prämedikation angegeben, aber nur in einem Fall handelte es sich dabei um ein Antiasthmikum.

In Tabelle 2 sind die Impfstoffe mit absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt, die im Vorfeld der anaphylaktischen Reaktion verwendet wurden. Am häufigsten genannt wurde der AS03-adjuvantierte Impfstoff gegen die pandemische Influenza A/H1N1v (n=8).

Tabelle 2: Impfstoffe, die im zeitlichen Zusammenhang mit der anaphylaktischen Reaktion verabreicht wurden; absolute and relative Häufigkeiten^{a, b}

Impfstoff	n ^a	% ^b
saisonale Grippeimpfstoffe		
Influenzaimpfstoff, Spaltvirus inaktiviert, ohne Konservierungsmittel	1	3,8
pandemische Grippeimpfstoffe		
AS03-adjuvantierter Impfstoff gegen Influenza A/H1N1v	8	30,8
Impfstoffe gegen humane Papillomaviren (HPV)		
bivalenter [Typen 16, 18], rekombinanter, AS04-adjuvantierter HPV-Impfstoff	1	3,8
tetravalenter [Typen 6, 11, 16, 18], rekombinanter HPV-Impfstoff	2	7,7
Impfstoffe gegen Frühsommermeningoenzephalitis (FSME)		
inaktivierter FSME-Impfstoff (Stamm K23)	1	3,8
FSME-Impfstoff nicht weiter spezifiziert	1	3,8
Masernimpfstoffe		
monovalenter Masernimpfstoff	1	3,8
Rötelnimpfstoffe		
monovalenter Rötelnimpfstoff	1	3,8
Pneumokokkenimpfstoffe		
heptavalenter Pneumokokkenkonjugatimpfstoff (Diphtherie-CRM197- Protein ^c)	3	11,5
dekavalenter Pneumokokkenkonjugatimpfstoff (Protein D ^d)	1	3,8
Impfstoffe gegen Rotavirus-Gastroenteritis		
monovalenter Rotavirusimpfstoff	1	3,8
pentavalenter Rotavirusimpfstoff	1	3,8
Impfstoffe gegen Meningokokken Typ C		
Meningokokken-Typ-C-Konjugatimpfstoff (Tetanustoxoidträgerprotein)	1	3,8
Kombinationsimpfstoffe		
Diphtherie-Tetanus-azelluläre Pertussis (DTPa), Hepatitis B, Poliovirus und <i>Haemophilus influenzae</i> Typ b-Kombinationsimpfstoff	3	11,5
gesamt	26	100,0

n=Anzahl

k. A. = keine Angabe

^a Aufgrund gleichzeitiger Impfungen übersteigt die Anzahl der berichteten Impfstoffe die Anzahl der Patienten.

^b Bezogen auf die berichteten Impfstoffe (n=26).

^c CRM197 ist eine nicht toxische Variante des Diphtherietoxins, bei der Glycin durch Glutaminsäure ersetzt wurde.

^d Protein D ist ein hoch konserviertes Oberflächenprotein von nicht typisierbaren *Haemophilus influenzae* (NTHi)-Stämmen.

Tabelle 3: Kriterien der Brighton Collaboration der Falldefinition einer Anaphylaxie als unerwünschtes Ereignis nach Impfung; absolute and relative Häufigkeiten^a, 95%-Konfidenzintervall^b

	n	% ^a	95%-KI ^b		n	% ^a	95%-KI ^b
Dermatologisches System							
Major-Kriterien				Minor-Kriterien			
• generalisierte Urtikaria (Quaddeln) oder generalisiertes Erythem	10	45,5	24,4–67,8	• generalisierter Juckreiz ohne Exanthem	1	4,6	0,1–22,8
• Angioödem, lokalisiert oder generalisiert	9	40,9	20,7–63,7	• generalisiertes brennendes Gefühl	1	4,6	0,1–22,8
• generalisierter Juckreiz mit Exanthem	4	18,2	5,2–40,3	• Urtikaria, lokalisiert an der Injektionsstelle	3	13,6	2,9–34,9
				• rote und juckende Augen	3	13,6	2,9–34,9
Kardiovaskuläres System							
Major-Kriterien				Minor-Kriterien			
• gemessene Hypotonie	8	36,4	17,2–59,3				
• klinische Diagnose eines unkompensierten Schocks gekennzeichnet durch eine Kombination von mindestens drei der folgenden Kriterien:	0	0,0	0,0–15,4	• verringerte periphere Durchblutung gekennzeichnet durch eine Kombination von mindestens 2 der folgenden Kriterien:	0	0,0	0,0–15,4
o Tachykardie	9	40,9	20,7–63,7	o Tachykardie	0	0,0	0,0–15,4
o Rekapillarisierungszeit >3 s	0	0,0	0,0–15,4	o Rekapillarisierungszeit >3 s ohne Hypotonie	0	0,0	0,0–15,4
o reduziertes zentrales Pulsvolumen	0	0,0	0,0–15,4				
o Bewusstseinsbeeinträchtigung oder -verlust	8	36,4	17,2–59,3	o Bewusstseinsbeeinträchtigung	0	0,0	0,0–15,4
Respiratorisches System							
Major-Kriterien				Minor-Kriterien			
• beidseitiges Giemen (Bronchospasmus)	3	13,6	2,9–34,9	• persistierender trockener Husten	4	18,2	5,2–40,3
• Stridor	3	13,6	2,9–34,9	• Heiserkeit	2	9,1	1,1–29,2
• Schwellung der oberen Atemwege (Lippen, Zunge, Rachen, Uvula, Larynx)	3	13,6	2,9–34,9	• Atemnot ohne Giemen oder Stridor	10	45,5	24,4–67,8
• Atemnot gekennzeichnet durch mindestens zwei der folgenden Kriterien:	0	0,0	0,0–15,4	• Engegefühl im Hals	4	18,2	5,2–40,3
o Tachypnoe	4	18,2	5,2–40,3	• Niesen, Rhinorrhö	2	9,1	
o verstärkter Einsatz der Hilfsmuskulatur (sternokleidomastoid, interkostal etc.)	0	0,0	0,0–15,4				
o Einziehungen	0	0,0	0,0–15,4				
o Zyanose	1	4,6	0,1–22,8				
o anstoßende Atmung	0	0,0	0,0–15,4				
Gastrointestinales System							
				Minor-Kriterien			
				• Diarrhö	0	0,0	0,0–15,4
				• Bauchschmerzen	5	22,7	7,8–45,4
				• Übelkeit	9	40,9	20,7–63,7
				• Erbrechen	7	31,8	
Labor							
				Minor-Kriterien			
				• Erhöhung der Mastzelltryptase	0	0,0	0,0–15,4

n=Anzahl

^a bezogen auf die Anzahl Patienten (n=22)

^b exaktes Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson

Bei drei Patienten (13,6 %) sind mehrere Impfungen gleichzeitig vorgenommen worden:

- Patient 1: zweite Dosis Diphtherie-Tetanus-azelluläre Pertussis (DTPa), Hepatitis B, Poliovirus und Haemophilus influenzae Typ b-Kombinationsimpfstoff + zweite Dosis heptavalenter Pneumokokkenkonjugatimpfstoff (Diphtherie-CRM197-Protein);
- Patient 2: vierte Dosis Diphtherie-Tetanus-azelluläre Pertussis (DTPa), Hepatitis B, Poliovirus und Haemophilus influenzae Typ b-Kombinationsimpfstoff + erste Dosis dekavalenter Pneumokokkenkonjugatimpfstoff (Protein D);
- Patient 3: zweite Dosis Diphtherie-Tetanus-azelluläre Pertussis (DTPa), Hepatitis B, Poliovirus und Haemophilus influenzae Typ b-Kombinationsimpfstoff + zweite Dosis heptavalenter Pneumokokkenkonjugatimpfstoff (Diphtherie-CRM197-Protein) + zweite Dosis pentavalenter Rotavirusimpfstoff).

Bei der Hälfte der 26 Impfstoffe erhielt der Patient das Produkt zum ersten Mal, bei neun Impfstoffen zum zweiten Mal und bei einem Impfstoff zum vierten Mal. Bei drei Impfstoffen fehlte die Angabe zur Dosis.

Als häufigste Symptome wurden generalisierte Urtikaria (Quaddeln) oder generalisiertes Erythem, Atembeschwerden ohne Giemen oder Stridor, lokalisiertes oder generalisiertes Angioödem, Tachykardie und Übelkeit berichtet (Tabelle 3).

Das Zeitintervall zwischen Impfstoffgabe und Symptombeginn betrug im Median fünf Minuten (Spannweite 1 min–24 h).

In 86,4 Prozent der Fälle wurde eine spezifische Therapie berichtet. Insgesamt 68,2 Prozent der Patienten wurden mit Kortikosteroiden behandelt, 50 Prozent mit Antihistaminika und 40,9 Prozent erhielten eine Volumentherapie. Des Weiteren wurden Sauerstoff (27,3 %), Katecholamine (13,6 %) und Beta-2-Sympathomimetika (4,5%) eingesetzt. Mit Ausnahme eines Patienten, für den der Ausgang der unerwünschten Arzneimittelwirkung nicht bekannt war, waren alle Patienten zum Zeitpunkt der Meldung wiederhergestellt.

Für die bei Routineimpfungen von Kindern und Jugendlichen eingesetzten Impfstoffe wurden relativ niedrige Schätzer für Fallzahl und Inzidenz ermittelt (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4:
Inzidenz von Anaphylaxie nach Verabreichung spezifischer Impfstoffe

Impfstoff	Zahl verabreichte Dosen ^{a, b}	Anzahl berichtete Fälle von Anaphylaxie BC-Level 1–3	Capture-Recapture-Schätzer für die Anzahl der Fälle von Anaphylaxie ^c (Punktschätzer und 95%-KI)	Inzidenz ^d (Punktschätzer und 95%-KI)
pandemischer Grippeimpfstoff	928.500	8	11,0 (8,5–26,2)	11,8 (9,1–28,2)
Impfstoffe gegen humane Papillomaviren (HPV)	1.406.289	3	3,13 (3,10–4,4)	2,23 (2,21–3,1)
Impfstoffe gegen Frühsommermeningoenzephalitis (FSME)	3.125.546	2	2,2 (2,1–3,7)	0,69 (0,67–1,2)
monovalenter Masernimpfstoff	9.404	1	1,2 (1,1–3,3)	127,6 (117,5–350,6)
monovalenter Rötelnimpfstoff	25.225	1	1,2 (1,1–3,3)	47,6 (43,8–130,7)
Pneumokokkenimpfstoffe	4.827.653	4	4,2 (4,1–6,1)	0,9 (0,8–1,3)
Impfstoffe gegen Meningokokken Typ C	3.167.851	1	1,2 (1,1–3,3)	0,4 (0,3–1,0)
Diphtherie-Tetanus-azelluläre Pertussis (DTPa), Hepatitis B, Poliovirus und Haemophilus influenzae Typ b – Kombinationsimpfstoff	4.828.737	3	3,13 (3,10–4,4)	0,65 (0,64–0,9)

^a Die Methode zur Berechnung der Schätzer für die Exposition ist im Text beschrieben.

^b Saisonale Grippeimpfstoffe und Impfstoffe gegen Rotavirus-Gastroenteritis sind nicht dargestellt, weil keine Schätzer für die Exposition verfügbar waren.

^c Die Methoden zur Berechnung der Capture-Recapture-Schätzer sind im Text beschrieben.

^d pro 1 Mio. verabreichte Dosen
BC = Brighton Collaboration
k. A. = keine Angabe

Hinsichtlich des AS03-adjuvantierten Impfstoffs gegen die pandemische Influenza A/H1N1v lag die geschätzte Anzahl von Fällen mit Anaphylaxie nach Impfung bei 11,0 (95 %- Konfidenzintervall, KI: 8,5–26,2). Daraus ergibt sich eine Inzidenz von 11,8 (95 %-KI: 9,1–28,2) Fällen pro 1.000.000 verabreichte Dosen (Tabelle 4).

Betrachtet man ausschließlich nicht pandemische Impfstoffe und werden monovalente Masern- und Rötelnimpfstoffe nicht berücksichtigt (diese werden nicht mehr im Rahmen von Routineimpfungen eingesetzt), lag der Schätzer für die absolute Anzahl von anaphylaktischen Reaktionen innerhalb von 48 Stunden nach Impfung, die zur Krankenhausaufnahme führten, bei Kindern und Jugendlichen im 24 Monate umfassenden Beobachtungszeitraum bei 13,7 (95 %-KI: 12,3–21,8) Fällen. Dies entspricht einer jährlichen Anzahl von 6,8 (95 %-KI: 6,1–10,9) Fällen. Bezogen auf die mittlere jährliche Zahl von Krankenhausaufnahmen wegen Anaphylaxie aufgrund der Hauptursachen in dieser Altersgruppe ($1.246 \pm 24,7$) entspricht das einem Anteil von 0,6 Prozent (95 %-KI: 0,5–0,9).

DISKUSSION

Die vorliegende Untersuchung zeigt in Übereinstimmung mit Daten aus der Literatur, dass Anaphylaxie nach Impfung von Kindern und Jugendlichen sehr selten ist.

Die Stärke dieser Untersuchung liegt darin, dass Informationen aus der aktiven (ESPED) und passiven (PEI) Surveillance kombiniert wurden. An ESPED berichteten im Beobachtungszeitraum 99,2 Prozent der deutschen Kinderkliniken und die Compliance war sehr gut (Rücklauf im Jahr 2008: 96 %). Seit 2001 besteht in Deutschland für Ärzte und Heilpraktiker eine Meldepflicht nach IfSG, den Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung an die lokalen Gesundheitsämter zu melden. Aufgrund der Meldepflicht ist das PEI vermutlich im Besitz der vollständigsten Datensammlung zu Impfkomplicationen in Deutschland. In dieser Studie nutzte das PEI Capture-Recapture-Methoden, um für das „Underreporting“ zu adjustieren. Mit den SMQs „Anaphylaktische Reaktion“ und „Hypersensitivität“ wurde eine systematische Datenbankrecherche mit standardisierten Suchbegriffen, „Preferred Terms“ (PT), durchgeführt. Die Wahrscheinlichkeit ist gering, dass potenziell infrage kommende Meldungen nicht gefunden wurden. Weil die Recherche auch zahlreiche Meldungen mit Differenzialdiagnosen wie vasovagale Reaktionen oder Virusexanthem (z. B. Dreitagefieber) hervorbrachte, wurden in einem zweiten Schritt die Meldungen, die über die SMQs gefunden wurden, nach den Kriterien der Falldefinition für Anaphylaxie als unerwünschtes Ereignis nach Impfung der Brighton Collaboration validiert. Im Gegensatz dazu wurden die ESPED-Fälle prospektiv identifiziert und gemäß Studienprotokoll von geschultem medizinischen Personal mithilfe eines standardisierten Erhebungsbogens erfasst, in dem die Kriterien der Falldefinition der Brighton Collaboration abgebildet waren.

Die von der Brighton Collaboration entwickelte Falldefinition von Anaphylaxie als unerwünschtes Ereignis nach Impfung⁸ ist ein etabliertes Validierungsinstrument, das bereits früher eingesetzt wurde, um Verdachtsfälle von Anaphylaxie nach Impfung bei Kindern und Jugendlichen hinsichtlich ihrer diagnostischen Sicherheit zu klassifizieren.^{3–5}

Bei passiven Surveillancesystemen wurde immer wieder bemängelt, dass der Informationsgehalt aufgrund von „Underreporting“ und einem Mangel an detaillierten Angaben stark eingeschränkt sei. Daher wurden in dieser Studie ein aktives (ESPED) und ein passives (PEI) Surveillancesystem kombiniert. Adjustiert für „Underreporting“ wurde die jährliche Fallzahl von Anaphylaxie nach Impfung bei Kindern und Jugendlichen (ausgenommen AS03-adjuvantiertes Impfstoff gegen die pandemische Influenza A/H1N1v, monovalente Masern- und Rötelnimpfstoffe) auf 6,8 (95 % CI: 6,1–10,9) Fälle geschätzt. Das

ist eine Größenordnung, die mit einer von der British Paediatric Surveillance Unit (BPSU) im Vereinigten Königreich und Irland durchgeführten Studie zu Anaphylaxie nach Impfung von Kindern und Jugendlichen im Einklang steht, in der über einen ähnlichen Zeitraum sieben Fälle von Anaphylaxie nach Impfung beobachtet wurden.³

Im Gegensatz zu der im Vereinigten Königreich und Irland durchgeführten Studie waren in der deutschen Untersuchung auch Vorschulkinder und Säuglinge (das jüngste Kind war zwei Monate alt) betroffen, wobei das Risiko für Anaphylaxie nach Gabe von Impfstoffen, die zur Grundimmunisierung bei Säuglingen und Kleinkindern eingesetzt werden, sehr gering war.

Vergleichbar sind die Ergebnisse der deutschen Studie mit einer in den USA durchgeführten Untersuchung¹, in der vier der fünf identifizierten Fälle von Anaphylaxie nach Impfung Kinder unter zwei Jahren betrafen. Des Weiteren wurde in einer australischen Untersuchung von zwei Kindern berichtet, die nach Impfung mit Sechsfach-, Pneumokokken- und Rotavirusimpfstoff eine anaphylaktische Reaktion zeigten.⁴

Für monovalente Masern- und Rötelnimpfstoffe lagen die Schätzer für die Inzidenzen im Vergleich zu Standardimpfungen etwas höher (Tabelle 4). Die Berechnungen basierten in der vorliegenden Untersuchung jedoch auf jeweils nur einem berichteten Fall, sodass die Schätzer mit Vorsicht zu interpretieren sind. Im Gegensatz dazu wurde nur ein Fall, der mit Level 4 klassifiziert wurde und daher nicht in die primäre Analyse einging, nach Impfung gegen Masern, Mumps und Röteln (MMR) auf 924.314 verimpfte Dosen und kein Fall nach Impfung gegen Masern, Mumps, Röteln und Windpocken (MMRV) auf 2.072.157 verimpfte Dosen berichtet. Die Schätzer für Masern- und Rötelnstämme enthaltende Impfstoffe variieren in der Literatur beträchtlich:

- monovalente Masernimpfstoffe
 - 18,9 Fälle auf 100.000 verimpfte Dosen² basierend auf ein bis zwei berichteten Fällen und
 - 12,0 Fälle pro 100.000 verimpfte Dosen³ basierend auf zwei berichteten Fällen;
- monovalente Rötelnimpfstoffe
 - 22,4 Fälle auf 100.000 verimpfte Dosen² basierend auf zwei bis drei berichteten Fällen;
- MMR-Impfstoffe
 - ein Fall auf 100.000 verimpfte Dosen¹⁸ basierend auf 30 berichteten Fällen,
 - 1,25 auf 100.000 verimpfte Dosen⁴ basierend auf sechs berichteten Fällen und
 - 5,14 auf 1.000.000 Dosen⁵ basierend auf drei berichteten Fällen;
- MMRV-Impfstoffe
 - 19,8 auf 1.000.000 verimpfte Dosen⁵ basierend auf zwei berichteten Fällen.

PANDEMISCHER IMPFSTOFF

Der Beobachtungszeitraum schloss die Impfkampagne gegen die pandemische Influenza A/H1N1v ein, die in Deutschland am 26. Oktober 2009 begann. In der Untersuchung des PEI gab es für den AS03-adjuvantierten Impfstoff gegen die pandemische Influenza A/H1N1v (Pandemrix®, GlaxoSmithKline, Rixensart, Belgien) die höchste absolute und relative Häufigkeit von Fallberichten (n=8; 30,8%), obwohl die Durchimpfungsrate in Deutschland niedrig war [< 14 Jahre 7,8% (95%-KI: 6,1–10,0); 14–17 Jahre 4,0% (95%-KI: 2,6–6,4)].¹²

In der vorliegenden Untersuchung lag der Schätzer für die Inzidenz von Anaphylaxie nach Impfung mit dem AS03-adjuvantiertem Impfstoff gegen die pandemische Influenza A/H1N1v verglichen mit der weltweit berichteten Melderate, die von Zulassungsinhaber GlaxoSmithKline 2011¹⁹ veröffentlicht

wurde und 1,8 Fälle (BC Level 1–3) auf 1.000.000 verimpfte Dosen bei Impfungen jeden Alters betrug, deutlich höher. Im Einklang mit den Ergebnissen der PEI-Untersuchung steht eine Studie aus Kanada²⁰, die eine Inzidenz von 13 Fällen auf 1.000.000 verimpfte Dosen eines anderen AS03-adjuvantierten Influenza-A/H1N1v-Spaltimpfstoffs (Arepanrix[®], GlaxoSmithKline, Mississauga, Ontario/Kanada) bei Impfungen jeden Alters in Quebec, Kanada, ermittelte.

Das hohe Fallaufkommen von Anaphylaxie nach Impfung mit Pandemrix[®] in der vorliegenden Untersuchung im Vergleich zu saisonalen Grippeimpfstoffen kann neben der höheren Reaktogenität auf folgende Punkte zurückzuführen sein:

Anders als saisonale Grippeimpfstoffe, die in erster Linie für pädiatrische Patienten mit chronischen Erkrankungen wie Asthma empfohlen werden, war die Impfung gegen die pandemische Influenza A/H1N1v für alle Kinder und Jugendliche unabhängig von Vorerkrankungen empfohlen. Darüber hinaus muss berücksichtigt werden, dass Pandemrix[®] als neuartiger Impfstoff in den Medien kontrovers diskutiert wurde (potenziell hohe Reaktogenität, innovatives Adjuvans). Seit Langem ist bekannt, dass Produkte, die neu auf dem Markt sind, eine erhöhte UAW-Melderate haben. Dies wird als „Weber-Effekt“ bezeichnet.²¹

Interessanterweise ereignete sich die anaphylaktische Reaktion bei der Hälfte der Fälle nach Gabe der ersten Dosis. Diese Beobachtung stützt die Vermutung, dass impfstoffassoziierte Anaphylaxie nicht notwendigerweise auf einer IgE-vermittelten Allergie (Sensibilisierung nach wiederholter Applikation desselben Impfstoffs) beruht. Stattdessen kann die Anaphylaxie durch eine Ausschüttung von Histamin durch andere Mechanismen induziert sein.²² Auch besteht ein Impfstoff nicht nur aus Antigenen, sondern kann weitere Komponenten wie z. B. minimale Rückstände von Antibiotika oder Lösungsmitteln enthalten. Theoretisch könnte auch nach Gabe der ersten Dosis eine allergische Reaktion auftreten, wenn das Kind im Vorfeld gegenüber einem Inhaltsstoff sensibilisiert war (z. B. einem Antibiotikum, das im Herstellungsprozess verwendet wurde).

In dieser Studie wurden keine Fälle von Anaphylaxie mit Todesfolge beobachtet. Auch Bohlke et al.¹ berichteten keinen Fall von Anaphylaxie mit tödlichem Ausgang nach Gabe von 7,6 Millionen Dosen. Vergleichbare Ergebnisse wurden im Vereinigten Königreich und Irland³, Australien⁴ und den USA⁵ berichtet. Interessanterweise wurden Katecholamine in der deutschen Untersuchung nur spärlich verabreicht, obwohl Katecholamine in den Leitlinien als „First-Line-Therapie“ aufgeführt sind.²³

Limitationen

Nicht für alle Spontanmeldungen, die die Recherche in der UAW-Datenbank des PEI hervorbrachte, waren detaillierte Informationen verfügbar. Fehlende Informationen können zur Unterschätzung der Fallzahlen führen. Daher wurde zusätzlich auf ein aktives Überwachungssystem als zweite Datenquelle zurückgegriffen. Die ermittelten Schätzer stehen im Einklang mit Daten aus dem Vereinigten Königreich und Irland. Die berichteten Schätzer beziehen sich nur auf hospitalisierte Fälle, da ESPED in erster Linie mit Kinderkliniken zusammenarbeitet. Auch die Nichtberücksichtigung von ausschließlich ambulant behandelten Fällen kann zu einer Unterschätzung der Fallzahlen führen.

Die von der Brighton Collaboration entwickelte Falldefinition für Anaphylaxie als unerwünschtes Ereignis nach Impfung spiegelt per se nur einen zeitlichen und keinen kausalen Zusammenhang wider. Zudem schließt die Falldefinition nicht nur anaphylaktische (IgE-vermittelte), sondern auch anaphylaktoide (nicht IgE-vermittelte) Reaktionen und möglicherweise auch nicht allergische Ereignisse ein. In der Konsequenz ist die Fallvalidierung, die im Rahmen der vorliegenden Untersuchung durchgeführt wurde, durch eine hohe Sensitivität gekennzeichnet.

REFERENZEN

1. Bohlke K et al.: Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics*. 2003;112(4):815-820. Available at: PM:14523172
2. Erlewyn-Lajeunesse M et al.: Anaphylaxis following single component measles and rubella immunisation. *Archives of disease in childhood*. 2008;93(11):974-975
3. Erlewyn-Lajeunesse M et al.: Anaphylaxis as an adverse event following immunisation in the UK and Ireland. *Arch.Dis.Child*. 2012;97(6):487-490
4. Cheng DR et al.: Pediatric anaphylactic adverse events following immunization in Victoria, Australia from 2007 to 2013. *Vaccine*. 2015;33(13):1602-1607
5. McNeil MM et al.: Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(3):868-78
6. Oberle D et al.: Anaphylaxis After Immunization of Children and Adolescents in Germany. *The Pediatric infectious disease journal*. 2016;35(5):535-541
7. Berner R et al.: Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED). *Monatsschr Kinderheilk*. 2004;152:7779
8. Rüggeberg JU et al.: Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2007;25(31):5675-5684
9. MedDRA Homepage www.meddra.org/how-to-use/tools/smq. 2014. Available at: www.meddra.org/how-to-use/tools/smq
10. Petersen CGJ: The yearly immigration of young plaice into the Limfiord from the German Sea. *Rep.Dan.Biol. Stn*. 1896;6:5-84
11. Hook EB et al.: Capture-recapture methods in epidemiology: methods and limitations. *Epidemiol.Rev*. 1995;17(2):243-264. Available at: PM:8654510
12. Walter D et al.: Monitoring pandemic influenza A(H1N1) vaccination coverage in Germany 2009/10 – results from thirteen consecutive cross-sectional surveys. *Vaccine*. 2011;29(23):4008-4012

FAZIT

- Die vorliegende Untersuchung zeigt im Einklang mit Daten aus der Literatur, dass Anaphylaxie nach Impfung bei Kindern und Jugendlichen eine Rarität darstellt, und liefert erste Schätzer für Deutschland.
- Eine besondere Stärke der vorliegenden Untersuchung ist die Kombination eines aktiven (ESPED) und eines passiven (PEI) Surveillance-systems, wobei Capture-Recapture-Methoden zur Adjustierung für Underreporting eingesetzt wurden.
- Fälle einer Anaphylaxie nach Impfung wurden von den behandelnden Kinder- und Jugendärzten gut beherrscht. Bis auf einen Patienten, bei dem der Ausgang der UAW zum Zeitpunkt der Meldung nicht bekannt war, konnten alle betroffenen Kinder und Jugendlichen gesund und in gutem Allgemeinzustand aus der Klinik entlassen werden.

Danksagung

Besonderer Dank gebührt Dr. med. Jens Rüggeberg für die Initiierung der ESPED-Studie und Frau Beate Heinrich für die Versendung der Berichtskarten und Erhebungsbogen. Danken möchten wir auch Frau Claudia Pönisch für die Durchführung der Datenbankrecherchen.

13. Rieck T et al.: Vaccination coverage among children in Germany estimated by analysis of health insurance claims data. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2014;10(2):476-484
14. Chapman DG: Some properties of the hypergeometric distribution with applications to zoological sample censuses. *University of California Publication in Statistics*. 1951;1:1131-1160
15. Seber G: The effects of trap response on tag-recapture estimates. *Biometrika*. 1970;26:13-22
16. Wittens JT: On the bias and estimated variance of chapman's two-sample capture-recapture population estimate. *Biometrics*. 1972;28:592-597
17. Chao A: Estimating the population size for capture-recapture data with unequal catchability. *Biometrics*. 1987;43(4):783-791
18. Patja A et al.: Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics*. 2001;107(2):E27
19. Tavares F et al.: Anaphylaxis following H1N1 pandemic vaccines: safety data in perspective. *Vaccine*. 2011;29(37):6402-6407
20. Rouleau I et al.: Increased risk of anaphylaxis following administration of 2009 AS03-adjuvanted monovalent pandemic A/H1N1 (H1N1pdm09) vaccine. *Vaccine*. 2013;31(50):5989-5996
21. Weber JC: Epidemiology of adverse reactions to non-steroidal antiinflammatory drugs. *Advances in Inflammation Research*. 1984;6:1-7
22. Seitz CS et al.: Vaccination-associated anaphylaxis in adults: diagnostic testing ruling out IgE-mediated vaccine allergy. *Vaccine*. 2009;27(29):3885-3889
23. Vanlander A et al.: Anaphylaxis after vaccination of children: review of literature and recommendations for vaccination in child and school health services in Belgium. *Vaccine*. 2014;32(26):3147-3154

NEUES IN KÜRZE

OCTENISEPT®: SCHWELLUNGEN UND GEWEBESCHÄDIGUNGEN NACH SPÜLUNG TIEFER WUNDEN – WEITERE MASSNAHMEN ZUR RISIKOMINIMIERUNG

Das Arzneimittel octenisept® enthält die Wirkstoffe Octenidindihydrochlorid und Phenoxyethanol und ist als Antiseptikum unter anderem zur „zeitlich begrenzten unterstützenden Therapie von Interdigitalmykosen sowie adjuvanten antiseptischen Wundbehandlungen“ zugelassen.¹

Aufgrund von Nebenwirkungsberichten zu ödematösen Schwellungen sowie Gewebeschädigungen inklusive Nekrosen nach Spülungen tiefer Wunden (in der Regel mittels Spritze) mit octenisept® wurden bereits mehrfach Maßnahmen zur Risikominderung implementiert. Im Jahr 2004 erfolgte die Aufnahme eines zusätzlichen Warnhinweises in die Produktinformationen von octenisept®, welcher 2008 als sogenannte „Boxed Warning“ verstärkt wurde: „Um möglichen Gewebeschädigungen vorzubeugen, darf das Präparat nicht unter Druck ins Gewebe eingebracht bzw. injiziert werden. Bei Wundkavitäten muss ein Abfluss jederzeit gewährleistet sein (z. B. Drainage, Lasche).“ Zusätzlich wurden durch den Zulassungsinhaber in den Jahren 2008, 2009 und 2011 Rote-Hand-Briefe an verschiedene Adressatenkreise (u. a. Hausärzte, Chirurgen, Orthopäden, Dermatologen, Gynäkologen) versendet. Nach dem Jahr 2011 war ein Rückgang der Anzahl entsprechender Fallberichte zu beobachten.

Allerdings gehen weiterhin Meldungen über ödematöse Schwellungen und Gewebeschädigungen nach Spülung tiefer Wunden mit octenisept® ein. Berichtet wurden zum Beispiel Spülungen von Stich- und Bisswunden sowie von Abszesshöhlen. Die Spülung der Wundhöhle erfolgte in der Regel mittels Spritze. Die dabei im Gewebe verbliebene Präparatmenge führte zu Schwellungen und schweren Gewebeschädigungen, die teilweise eine chirurgische Revision erforderten. Besonders problematisch ist die Spülung von Biss-/Stich-/Schnittwunden an der Hand oder am Fuß, da diese zu einer bleibenden Funktionseinschränkung führen kann. Es handelt sich bei dem in diesen Berichten beschriebenen Gebrauch um eine Anwendung, die nicht den Vorgaben der Fachinformation entspricht, denn octenisept® ist gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation nur zur oberflächigen Anwendung vorgesehen.¹

Um diese Beobachtungen und die daraus abzuleitenden Vorsichtsmaßnahmen adäquat in den Produktinformationen darzustellen, erfolgt aktuell eine Überarbeitung der Warnhinweise inklusive „Boxed Warning“ sowie eine Ergänzung des Abschnitts Nebenwirkungen mit folgendem Wortlaut:

Fachinformation Abschnitt 4.4 (Boxed Warning):

Nach Spülung tiefer Wunden mittels Spritze wurde über das Auftreten von persistierenden Ödemen, Erythemen und auch Gewebnekrosen berichtet, die z. T. eine chirurgische Revision erforderten (s. Abschnitt 4.8).

Um Gewebeschädigungen zu vermeiden, darf das Präparat nicht mittels Spritze in die Tiefe des Gewebes eingebracht werden. Das Präparat ist nur zur oberflächlichen Anwendung (Auftragen mittels Tupfer oder Aufsprühen) bestimmt.

Fachinformation Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen):

Nicht bekannt: Nach Spülung tiefer Wunden mittels Spritze wurde über das Auftreten von persistierenden Ödemen, Erythemen und auch Gewebnekrosen berichtet, die z. T. eine chirurgische Revision erforderten (s. Abschnitt 4.4).

Die Texte sollen analog auch in die Gebrauchsinformation übernommen werden. Entsprechende Textanpassungen erfolgen auch für die Arzneimittel Octeniphen® und Octenisept®WD.

Mithilfe einer intensiven Risikokommunikation sowie von Publikationen, z. B. in Fachzeitschriften, soll eine weitere Reduktion der beschriebenen Fehlanwendung von octenisept® erreicht werden. In der klinischen Anwendung von octenisept® muss unbedingt beachtet werden, dass das Präparat nur zur oberflächlichen Anwendung und nicht zur Spülung tiefer Wunden bestimmt ist. Eine Applikation mittels Spritze sollte generell unterbleiben.

1. Fachinformation octenisept®: Stand 4/2015

NEUES IN KÜRZE

GADOLINIUMHALTIGE KONTRASTMITTEL: NEUBEWERTUNG DES NUTZEN-RISIKO-VERHÄLTNISES

Gadoliniumhaltige Kontrastmittel werden seit über 20 Jahren bei der Magnetresonanztomografie (MRT) eingesetzt, um anatomische Veränderungen und Organfunktionen, z. B. Tumore und Entzündungsherde, sichtbar zu machen. Gadolinium gehört zu den Metallen der seltenen Erden (Lanthanoiden). Da freie Gadoliniumionen für den Organismus hochtoxisch sind, wird das Gadolinium mit einem Trägermolekül komplexiert. Nach ihrer Struktur werden die gadoliniumhaltigen Kontrastmittel in lineare und makrozyklische Agenzien eingeteilt, wobei es in beiden Gruppen ionische und nicht ionische Vertreter gibt.

Gadoliniumhaltige Kontrastmittel sind unter Berücksichtigung der Kontraindikationen im Allgemeinen gut verträglich. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann das Mittel allerdings länger im Körper bleiben, sich in der Haut und anderen Organen ablagern und eine schwerwiegende, teilweise lebensbedrohende Bindegewebserkrankung, die nephrogene systemische Fibrose (NSF), auslösen.

Im Jahr 2010 wurde in einem europäischen Risikobewertungsverfahren ein erhöhtes Risiko für das Auftreten der schwerwiegenden und lebensbedrohenden NSF bei Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion und Patienten in der perioperativen Lebertransplantationsphase im Zusammenhang mit

gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln identifiziert. Bei den Patienten kann es bisweilen zu einer systemischen Beteiligung anderer Organe, wie Lunge, Leber, Muskeln und Herz, kommen.

Die Kontrastmittel wurden in drei Risikogruppen klassifiziert: hohes Risiko für lineare nicht ionische Substanzen sowie einzelne lineare ionische Vertreter (Gadodiamid, Gadoversetamid, Gadopentetsäure), mittleres Risiko für alle anderen linearen ionischen Stoffe (Gadobensäure, Gadoxersäure) und niedriges Risiko für makrozyklische Agenzien (Gadobutrol, Gadoteridol, Gadotersäure). Es wird davon ausgegangen, dass sich das Gadoliniumion bei den linearen Agenzien leichter als bei makrozyklischen Agenzien aus dem Chelatkomplex löst und dadurch stärker abgelagert. Um die Risiken einer NSF zu mindern, wurden vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA für die drei Risikogruppen verschiedene Risikominierungsmaßnahmen beschlossen. Im Juni 2015 wurde ein Signalverfahren gestartet, da in mehreren wissenschaftlichen Publikationen über eine Akkumulation von Gadolinium in Knochen, Haut sowie im Gehirn und hier vor allem im Nucleus dentatus und Globus pallidus berichtet worden war. Beide Strukturen sind an der Kontrolle willkürlicher Bewegung beteiligt. Der Ausschuss für Risikobewertung

im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) hat daraufhin im Januar 2016 empfohlen, in den jeweiligen Fachinformationen den Hinweis zu entfernen, dass das Kontrastmittel die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann. Außerdem wurde in den Risikomanagementplänen angegeben, dass die Ablagerungen im Gehirn und anderen Geweben wichtige potenzielle Risiken (important potential risks) darstellen, und es wurde aufgenommen, dass die klinische Bedeutung der Ablagerungen nicht bekannt (missing information) ist. Der PRAC war der Ansicht, dass die Ablagerung von Gadolinium im Gehirn und dessen klinische Konsequenzen eingehender untersucht werden müssen.

Im März 2016 wurde von der EU-Kommission ein Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG gestartet, in dem das Risiko für das Auftreten von Ablagerungen im Gehirn beurteilt werden soll. Unter der Berücksichtigung des Risikos für NSF und der Ablagerungen auch in anderen Geweben, wie Haut und Knochen, soll dabei eine Bewertung des gesamten Sicherheitsprofils und Nutzen-Risiko-Verhältnisses der verschiedenen gadoliniumhaltigen Kontrastmittel erfolgen. Der Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner e.V. rät derzeit, gadoliniumhaltige Kontrastmittel vorerst nur bei unvermeidbaren Untersuchungen einzusetzen.

NEUES IN KÜRZE

PSUR REPOSITORY DER EMA AB 13.06.2016 VERPFLICHTEND

Das PSUR Repository ist eine zentrale Datenbank bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zur Einreichung, Archivierung und Verwaltung sämtlicher periodischer Sicherheitsberichte (Periodic Safety Update Reports=PSURs) und den dazugehörigen Prozessdokumenten (Assessment Reports, Response-Dokumente, Comments etc.).¹ Waren bisher noch Einreichungen außerhalb des PSUR Repository möglich, dürfen pharmazeutische Unternehmen die gesetzlich vorgeschriebenen PSURs seit dem 13.06.2016 nur noch über den eSubmission Gateway/Web Client in das PSUR Repository einreichen. Die bisherigen Regeln zur Einreichung von PSURs in den einzelnen Mitgliedsländern der EU werden mit diesem Datum außer Kraft gesetzt. Dies gilt auch für PSUR-Einreichungen zu Wirkstoffen, die nicht auf der EURD²-Liste aufgeführt sind und zu denen somit kein PSUR-Single-Assessment (PSUSA)-Verfahren durchgeführt wird, sondern bei denen die PSUR-Bewertung in den Mitgliedsländern der EU auf rein nationaler Ebene erfolgt.

Umfassende Informationen und Erläuterungen zu Funktionalitäten und Zweckbestimmung des PSUR Repository finden Sie auf der eSubmission-Webseite der EMA unter http://esubmission.ema.europa.eu/psur/psur_repository.html

1. Drechsel-Bäuerle U: Projekt PSUR Repository – zentrale Erfassung aller periodischen Unbedenklichkeitsberichte zu Wirkstoffen; Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. Ausgabe 1/2015:21-23; www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2015/1-2015.pdf

2. Blumberg A: EURD-Liste: Was und wofür ist das? Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. Ausgabe 1/2016:27-29; www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/E/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2016/1-2016.pdf

MÖGLICHE ENGPÄSSE BEI SECHSFACH-KOMBINATIONSIMPFSTOFFEN

Bis voraussichtlich Ende Juli 2016 werden die zur Grundimmunisierung von Kindern eingesetzten Sechsfach-Kombinationsimpfstoffe Infanrix hexa[®] des Herstellers GlaxoSmithKline und Hexyon[®] des Herstellers Sanofi Pasteur MSD nicht im üblichen Umfang beziehungsweise der üblichen Verpackung zur Verfügung stehen. Diese Impfstoffe werden zum Schutz vor Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, Haemophilus influenzae b (Hib) und Hepatitis B eingesetzt.

In dieser Zeit sind Fertigspritzen des Impfstoffes Hexyon[®] legal im Handel, die zwar eine deutsche Packungsbeilage enthalten, deren Spritzen oder Umverpackungen aber französisch oder italienisch beschriftet sind. Der Impfstoff entspricht bis auf die anderssprachige

Beschriftung vollkommen dem Produkt mit deutscher Beschriftung. Das Paul-Ehrlich-Institut hat die Impfstoffchargen wie üblich überprüft und eine staatliche Chargenfreigabe erteilt. Dieses Vorgehen ist durch eine Ausnahmeermächtigung gemäß Arzneimittelgesetz (AMG) § 79 Absatz 5 möglich.

Chargenbezeichnungen:

Ch.-B. L03453VR (Ware aus Frankreich)

Ch.-B. L03231V (Ware aus Italien)

Weitere Informationen:

www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoff-impfstoffe-fuer-den-menschen/lieferengpaesse/moegliche-engpaesse-sechsfach-kombinationsimpfstoffe-inhalt.html?nn=6959342

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

21.06.2016 **CELGENE® (THALIDOMID): HINWEISE ZUR VIRUS-REAKTIVIERUNG UND PULMONALEN HYPERTONIE**

Die Firma Celgene GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief, dass Fälle von Virus-Reaktivierung unter der Behandlung mit Thalidomid berichtet wurden, darunter schwerwiegende Fälle, insbesondere bei Patienten, die sich zuvor mit Herpes-Zoster- oder Hepatitis-B-Virus (HBV) infiziert hatten. Außerdem liegen Berichte über Fälle von pulmonaler Hypertonie mit z. T. tödlichem Ausgang unter der Behandlung mit Thalidomid vor.

Rote-Hand-Brief zu Thalidomide Celgene®: Neue wichtige Hinweise zur Virus-Reaktivierung und pulmonalen Hypertonie:

www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2016/rhb-thalidomid.pdf

LINK
ZUM BEITRAG

21.06.2016 **Erwinase® 10.000 I.E./DURCHSTECHFLASCHE (CRISANTASPASE): ERNEUTER INFORMATIONSBRIEF BZGL. LIEFERENGPASS UND ANWENDUNGSHINWEISE FÜR WEITERE CHARGE 177G***

Die Firma Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH informiert über Hinweise zur Anwendung und Handhabung (visuelle Prüfung und Filtrierung) der aus dem Vereinigten Königreich eingeführten Erwinase-Charge 177G*. Aufgrund eines Lieferengpasses ist Erwinase 10.000 I.E./Durchstechflasche/Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung momentan nur unter Berücksichtigung der Vorschriften des § 73 (3) AMG verfügbar.

Erneuter Informationsbrief zu Erwinase® 10.000 I.E./Durchstechflasche (Crisantaspase): Lieferengpass und Anwendungshinweise für weitere Charge 177G*:

www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2016/info-erwinase2.pdf

LINK
ZUM BEITRAG

10.06.2016 **CIALIS® (TADALAFIL): GEFÄLSCHTE ARZNEIMITTEL IN GRIECHENLAND ENTDECKT**

Das BfArM weist auf Fälschungsfälle des aus Griechenland stammenden Potenzmittels Cialis 20 mg Filmtabletten hin. Es waren Packungen mit den Chargennummern C334146 und C543049 auf der äußeren Verpackung sowie den Chargennummern A05673 und A05668 auf der inneren Verpackung (Haltbarkeitsdatum 01/2017 und 07/2018) auffällig geworden. Cialis enthält den Wirkstoff Tadalafil und hat die Indikation erektile Dysfunktion. Die Fälschung ist in Griechenland in zwei Apotheken aufgefallen. Bisher gibt es keinen Hinweis darauf, dass diese Fälschung z. B. über den Parallelvertrieb oder über das Internet auch in Deutschland in den Verkehr gebracht worden ist.

Das BfArM bittet darum, die Filmtabletten auf nachfolgend genannte Merkmale zu untersuchen und Verdachtsfälle dem BfArM zu melden. Die Fälschung ist gekennzeichnet durch folgende Merkmale:

- Die Chargenbezeichnungen der äußeren und inneren Verpackung des Arzneimittels in griechischer Aufmachung stimmen nicht überein.
- Die Tabletten weichen in Größe und Farbe vom Original ab.
- Die Filmtabletten enthalten nicht wie vorgesehen den Wirkstoff Tadalafil, sondern den Wirkstoff Sildenafil.

Das BfArM warnt davor, Arzneimittel aus illegalen Quellen z. B. im Internet zu beziehen, da dies zu schweren gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen kann.

LINK
ZUM BEITRAG

19.05.2016 **CARBOMEDAC® (CARBOPLATIN): EMPFEHLUNG DES BFARM ZUR FILTERUNG DES ARZNEIMITTELS WIRD AUFGEHOBEN**

Die Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, als Zulassungsinhaber des carboplatinhaltigen Arzneimittels Carbomedac, hat beim BfArM Unterlagen eingereicht, die nachweisen, dass die bisher vom BfArM empfohlene Filterung vor der Anwendung des Arzneimittels nicht mehr notwendig ist. Grund für die Empfehlung aus dem Jahr 2012 waren Partikel im Arzneimittel, die aus dem auskristallisierten Wirkstoff Carboplatin bestanden.

LINK
ZUM BEITRAG

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

47

09.05.2016 LOCABIOSOL® (FUSAFUNGIN): STEIGENDE ANZAHL SCHWERER ÜBEREMPFINDLICHKEITS-REAKTIONEN

Das BfArM hat mit seinem Stufenplanbescheid vom 2. Mai 2016 alle Zulassungen fusafunginhaltiger Arzneimittel in Deutschland mit Wirkung zum 28. Mai 2016 widerrufen. Damit wird der auf der Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) basierende, einstimmige Beschluss der Koordinierungsgruppe für Verfahren der Gegenseitigen Anerkennung und Dezentrale Verfahren (CMDh) für Deutschland umgesetzt. Die Arzneimittel waren in Deutschland unter dem Namen „Locabiosol® – Spray zur Anwendung in der Mundhöhle und Nasenspray“ erhältlich.

Die Entscheidungen gehen auf ein europäisches Risikobewertungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG zurück. Anlass waren steigende Zahlen von Nebenwirkungsmeldungen mit zum Teil schwerwiegenden Verläufen, vor allem allergische Reaktionen (Bronchospasmen, Angioödeme, anaphylaktische Reaktionen), die bei Erwachsenen und Kindern aufgetreten sind. Ergänzend befasste sich das Verfahren mit der Frage, ob die Anwendung von Fusafungin die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen fördert. Der PRAC kam bei der Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses zu dem Schluss, dass die Risiken, insbesondere das Risiko schwerer allergischer Reaktionen, den Nutzen fusafunginhaltiger Arzneimittel in allen Indikationen überwiegen und dass die bestehenden Zulassungen widerrufen werden sollten.

Bescheid vom 02. Mai 2016: www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RisikoBewVerf/a-f/fusafungin-bescheid-stp.pdf

Rote-Hand-Brief zu fusafunginhaltigen Arzneimitteln (Locabiosol®): Widerruf der Zulassung www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2016/rhb-fusafungin.html

LINK
ZUM BEITRAG

02.05.2016 CANAGLIFLOZINHALTIGE ARZNEIMITTEL INVOKANA® (CANAGLIFLOZIN) UND VOKANAMET® (CANAGLIFLOZIN, METFORMIN): RISIKO VON AMPUTATIONEN DER UNTEREN GLIEDMASSEN

Die Firma Janssen-Cilag International N.V. informiert über wichtige neue sicherheitsrelevante Erkenntnisse zu Canagliflozin vor dem Hintergrund des eingeleiteten europäischen Risikobewertungsverfahrens. Grund war eine beobachtete Zunahme von Amputationen, vorwiegend der Zehen, in einer laufenden klinischen Studie (CANVAS, eine Langzeituntersuchung zu kardiovaskulären Endpunkten). In dieser wurde eine um das Zweifache erhöhte Inzidenz von Amputationen an den unteren Gliedmaßen (in erster Linie der Zehen) beobachtet. Das Risiko in der Canagliflozingruppe lag bei sechs pro 1.000 im Vergleich zu drei pro 1.000 Patientenjahren Exposition in der Placebogruppe. Dieses erhöhte Risiko wurde unabhängig von prädisponierenden Risikofaktoren beobachtet, obgleich das absolute Risiko bei Patienten mit vorhergehenden Amputationen, peripherer Gefäßkrankheit oder Neuropathie höher war. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde nicht beobachtet. Der Sachverhalt wird derzeit genauer untersucht; mögliche Ursachen dieser Beobachtung sind bisher noch unbekannt. Allerdings könnten Dehydrierung und Volumenmangel bei der Entwicklung solcher Ereignisse eine Rolle spielen. Ferner werden die Ärzte an die Bedeutung bestimmter Maßnahmen im Rahmen der Behandlung ihrer Patienten erinnert. Beide Arzneimittel sind aktuell auf dem deutschen Markt nicht verfügbar.

Informationsbrief zu den canagliflozinhaltigen Arzneimitteln Invokana® (Canagliflozin) und Vokanamet® (Canagliflozin, Metformin): www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RI_rhb/2016/canagliflozin.pdf

Zum europäischen Risikoverfahren: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Canagliflozin/human_referral_prac_000059.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

LINK
ZUM BEITRAG

25.04.2016 IMNOVID® (POMALIDOMID): ABKLÄRUNG DES HEPATITIS-B-VIRUSSTATUS VOR BEGINN DER BEHANDLUNG

Die Firma Celegon GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief, dass in seltenen Fällen bei Patienten, die Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason erhielten und sich zuvor mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) infiziert hatten, eine Reaktivierung von Hepatitis B stattfand. In einigen Fällen führte dies zu einem akuten Leberversagen. Der HBV-Status ist vor Beginn der Behandlung mit Pomalidomid abzuklären.

Rote-Hand-Brief zu Imnovid® (Pomalidomid): www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2016/rhb-imnovid.pdf

LINK
ZUM BEITRAG

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

15.04.2016 CHARGENRÜCKRUF FÜR DIE ALLERGENTHERAPEUTIKA CLUSTOID® UND ROXOID® WEGEN MÖGLICHER QUALITÄTSMÄNGEL

Die spanische Behörde Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) berichtet über im Rahmen einer Inspektion festgestellte Qualitätsmängel bestimmter Chargen von Allergentherapeutika des spanischen Herstellers Inmunotek S.L, bei denen die Sterilität nicht sichergestellt ist. Betroffen sind Therapieallergene zur subkutanen Injektion, die von der Roxall Medizin GmbH in Deutschland unter den Handelsnamen Clustoid® und Roxoid® vertrieben werden. Das Landesamt für soziale Dienste Schleswig-Holstein überwacht den durch die Roxall Medizin GmbH eigenverantwortlich durchgeführten Rückruf der betroffenen Chargen in Deutschland. Apotheken dürfen die betroffenen Allergentherapeutika Clustoid® und Roxoid® nicht mehr ausliefern. Ärzte können dagegen nach Abwägung von Nutzen und Risiken individuell über die weitere Anwendung vorhandener Allergentherapeutika entscheiden. Der präventive Rückruf betrifft alle Chargen, die seit Januar 2013 produziert wurden. Spezifische Immuntherapeutika des Herstellers zur sublingualen Therapie sind nicht betroffen.

Die spanische Behörde informiert auf ihren Seiten und bietet dort auch eine Liste aller betroffenen Chargen an. www.aemps.gob.es/informa/alertas/medicamentosUsoHumano/2016/calidad_09-2016-vacunas_parental.htm

LINK
ZUM BEITRAG

15.04.2016 DIREKT ANTIVIRAL WIRKENDE ARZNEIMITTEL ZUR HEPATITIS-C-BEHANDLUNG: MÖGLICHE HEPATITIS-B-REAKTIVIERUNG

Das BfArM informiert über die Einleitung eines europäischen Risikobewertungsverfahrens zu direkt antiviral wirkenden Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (HCV) (Start des Verfahrens am 18. März 2016). Auslöser des Bewertungsverfahrens sind Fälle einer Hepatitis-B-Reaktivierung bei Patienten mit einer gleichzeitig bestehenden Infektion mit Hepatitis B und C, die mit direkt antiviral wirkenden Arzneimitteln gegen Hepatitis C behandelt worden waren. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) und ihre Ausschüsse werden nun das Ausmaß der Hepatitis-B-Reaktivierung bei Patienten, die mit direkt antiviral wirkenden Arzneimitteln gegen Hepatitis C behandelt wurden, prüfen und bewerten, ob Maßnahmen zur Verbesserung der Behandlung notwendig sind. Ergänzend wurden im April 2016 Daten einer Studie zum Wiederauftreten von Leberkrebs (hepatozelluläres Karzinom) bei Patienten verfügbar, die mit direkt antiviral wirkenden Arzneimitteln bei Hepatitis C behandelt worden waren. Die Studie legt nahe, dass bei behandelten Patienten das Risiko besteht, dass die Krebserkrankung früher wieder auftritt als bei Patienten mit Hepatitis C, die nicht mit direkt wirkenden antiviralen Medikamenten behandelt worden waren. Der Umfang der laufenden Überprüfung dieser Arzneimittel wurde daher um Risikoaspekte zum Wiederauftreten von Leberkrebs erweitert. Während der laufenden Überprüfung sollten sich betroffene Patienten bei allen Fragen und Bedenken an ihren Arzt oder Apotheker wenden.

Details zu dem Verfahren können bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) abgerufen werden: Direct-acting antivirals indicated for treatment of hepatitis C (interferon-free): www.ema.europa.eu → Human regulatory → Referral procedure → Direct-acting antivirals indicated for treatment of hepatitis C (interferon-free)

LINK
ZUM BEITRAG

13.04.2016 RÜCKNAHME EINER CHARGENFREIGABE DES ARZNEIMITTELS TOLLWUTGLOBULIN MÉRIEUX® P

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) hat am 08.04.2016 die Freigabe zweier Chargen Tollwutglobulin Mérieux® P, Ch.B. K1564-3 und Ch.B. K1564-4 zurückgenommen, nachdem der Zulassungsinhaber Sanofi Pasteur MSD GmbH bei diesen Chargen festgestellt hatte, dass innerhalb der zugelassenen Haltbarkeitsdauer die Wirksamkeitsspezifikation unterschritten wurde. Bei einer Stabilitätsprüfung an Rückstellmustern zum Zeitpunkt 24 Monate wurden zu 10–15 Prozent geringere Antikörpertiter gemessen als per Spezifikation gefordert. Auf eine Anordnung des Rückrufes konnte verzichtet werden, da die Firma Sanofi Pasteur MSD GmbH den Rückruf bei den belieferten Apotheken und Großhändlern eigenverantwortlich durchführt.

Das Arzneimittel wird als Notfallmedikament in Apotheken vorgehalten. Es wird nicht routinemäßig von Ärzten in ihrer Praxis vorrätig gehalten. Ein Alternativprodukt ist zugelassen.

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