

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 3 | September 2016

ARZNEIMITTEL IM BLICK

Riociguat (Adempas®) bei pulmonaler Hypertonie – genaue Diagnostik entscheidend	03
Schulterverletzung nach Impfung (SIRVA)	10
Meningoenzephalitis durch Epstein-Barr-Virus (EBV) nach Therapie mit Adalimumab bei einer Patientin mit rheumatoider Arthritis	15

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Arzneimitteltherapiesicherheit – Herausforderungen an die Pharmakovigilanz: Fallbeispiele aus der Praxis des BfArM mit praktischen Lösungsansätzen	19
--	----

NEUES IN KÜRZE

Meldungen aus BfArM und PEI	27
-----------------------------	----

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	30
--	----

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

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

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

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

ZIEL

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

MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

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



IMPRESSUM

HERAUSGEBER

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

REDAKTION

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

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

LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

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

// Riociguat (Adempas®) bei pulmonaler Hypertonie – genaue Diagnostik entscheidend //

C. MITTMANN
(BfArM)

Am 24.06.2016 veröffentlichte die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) eine Mitteilung, nach der Riociguat (Adempas®) nicht bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie wegen einer idiopathischen interstitiellen Pneumonie eingesetzt werden darf. Die RISE-IIP-Studie (Riociguat in Patients with Symptomatic Pulmonary Hypertension associated with Idiopathic Interstitial Pneumonias) mit dieser Patientengruppe außerhalb der bislang zugelassenen Indikationen war vorzeitig abgebrochen worden, weil unter Riociguat mehr Todesfälle auftraten als unter Placebo. Zu diesem Zeitpunkt war zudem keine überzeugende Wirksamkeit nachweisbar. Es wurde die Aufnahme einer neuen Kontraindikation für diese Patientengruppe beschlossen. Doch welche Bedeutung haben die Ergebnisse für die zugelassenen Indikationen von Riociguat?

FORMEN DER PULMONALEN HYPERTONIE

Riociguat wurde 2014 europaweit für die Behandlung bestimmter Formen der pulmonalen Hypertonie zugelassen. Bei dieser Erkrankung entwickelt sich ein erhöhter Druck in den Lungenarterien. Langfristig kann dies zu einer Belastung des rechten Herzens, einer Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, zu Kurzatmigkeit, Episoden von Bewusstlosigkeit und im fortgeschrittenen Stadium zu Ödemen in Beinen und im Bauchraum führen. Schnelle Herzrhythmusstörungen können die klinische Situation rasch verschlechtern. Manche Patienten beschreiben ein Engegefühl in der Brust (Angina pectoris), z. B. wenn eine vergrößerte rechte Herzkammer unter Belastung nicht mehr ausreichend mit Blut versorgt

Tabelle 1: Schweregrade der pulmonalen Hypertonie nach WHO^{2,3}

WHO-Funktionsklasse	
I	Patienten mit pulmonaler Hypertonie ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Belastungen führen nicht zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
II	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit einer leichten Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
III	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
IV	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit Unfähigkeit, irgendwelche körperlichen Belastungen ohne Beschwerden auszuführen. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Müdigkeit können bereits in Ruhe vorhanden sein. Bei geringster Aktivität werden die Beschwerden verstärkt.

wird. Bei einigen Formen beobachten Patienten, dass sie Blut abhusten (Hämoptysen). Oft schreitet die Erkrankung trotz Behandlung fort, je schwerer die Erkrankung, desto kürzer ist die mittlere Lebenserwartung.

Nach einer umfangreichen Datensammlung (REVEAL Registry, Registry to Evaluate Early And Long-term PAH Disease Management)¹ lebten fünf Jahre nach Diagnosestellung noch 72,2 Prozent (FK I), 71,7 Prozent (FK II), 60,0 Prozent (FK III) und 43,8 Prozent (FK IV), je nachdem, ob sie in der günstigsten WHO-Funktionsklasse (FK I), in den mittleren Funktionsklassen II oder III oder in der höchsten Klasse IV waren (Tabelle 1, Seite 3).

Ähnlich sah es aus, wenn die Erkrankung bereits seit Längerem bekannt war. Dann lebten mit steigender Funktionsklasse nach fünf Jahren jeweils noch 88,0 (FK I), 75,6 (FK II), 57,0 (FK III) und 27,2 Prozent (FK IV) der Patienten.

Eine pulmonale Hypertonie kann durch unterschiedliche Grunderkrankungen entstehen. Die WHO hat eine Einteilung in fünf Gruppen vorgeschlagen (Tabelle 2).

Gruppe I umfasst Formen der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH), die in den Lungengefäßen ihren Ausgangspunkt nehmen. In Gruppe II liegt die Ursache in einer Fehlfunktion der linken Hälfte des Herzens. Bei Gruppe III führen Lungenerkrankungen zu einem erhöhten Druck in den Lungenarterien, Gruppe IV umfasst pulmonale Hypertonie auf dem Boden von Lungenembolien und schließlich bildet Gruppe V ein Sammelbecken von Erkrankungen mit vielschichtigen Ursachen.

Zwar scheint es Mechanismen zu geben, die bei den verschiedenen Erkrankungsformen ähnlich ablaufen,⁵ doch ist es für die Therapie und den Verlauf wichtig, zwischen diesen Formen zu unterscheiden. Dies lässt sich am Beispiel von Riociguat anschaulich belegen.

AUF WELCHER GRUNDLAGE WURDE RIOCIQUAT ZUGELASSEN?

Adempas® (Riociguat) wurde am 27.03.2014 in einem zentralen europäischen Verfahren für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit pulmonaler Hypertonie im mittleren Schweregradbereich (WHO-Funktionsklassen II bis III) zugelassen.⁶ Die Behandlung zielt auf eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei den folgenden beiden Formen:

- 1.) Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) bei Patienten, die nicht operiert werden können, oder bei anhaltender bzw. erneut auftretender rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung (WHO-Gruppe 4).
- 2.) Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH). Die Wirksamkeit wurde in einer PAH-Population nachgewiesen, die an einer idiopathischen oder hereditären PAH erkrankt war oder eine PAH auf dem Boden einer Bindegeweberkrankung hatte (WHO-Gruppe 1, 1.1, 1.2 und 1.4.1).

Derzeit ist Riociguat das einzige Arzneimittel, das für die Behandlung einer CTEPH zugelassen ist.

Riociguat aktiviert die sogenannte lösliche Guanylatcyclase (sGC), die nach Aktivierung den Botenstoff cGMP bildet. Das cGMP spielt unter anderem eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Wandspannung in Blutgefäßen, der Zellvermehrung, beeinflusst Bindegewebsreaktionen (Fibrose) und Entzündung. Normalerweise aktiviert körpereigenes Stickstoffmonoxid (NO) die sGC, doch kann dieser Mechanismus bei der pulmonalen Hypertonie abgeschwächt sein. Riociguat aktiviert nicht nur das Enzym selbst, es verstärkt auch die Wirkung des vorhandenen körpereigenen NO. Nehmen Patienten Riociguat ein, dann senkt sich der erhöhte Widerstand in den Lungenarterien. Die Wirksamkeit von Riociguat wurde in zwei großen klinischen Studien nachgewiesen:

Tabelle 2: Formen der pulmonalen Hypertonie nach WHO⁴

<p>1. Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH)</p> <p>1.1 Idiopathische PAH</p> <p>1.2 Hereditäre (vererbliche) PAH</p> <p>1.2.1 BMPR2</p> <p>1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3</p> <p>1.2.3 Unbekannt</p> <p>1.3 Arzneimittel- und toxininduziert</p> <p>1.4 Assoziiert mit:</p> <p>1.4.1 Bindegewebserkrankungen (Kollagenosen)</p> <p>1.4.2 HIV-Infektion</p> <p>1.4.3 Portaler Hypertonie</p> <p>1.4.4 Angeborenen Herzfehlern</p> <p>1.4.5 Schistosomiasis (Bilharziose)</p> <p>1'. Pulmonale veno-okklusive Erkrankung und/oder pulmonalkapilläre Hämangiomatose (PCH)</p> <p>1''. Persistierende pulmonalarterielle Hypertonie des Neugeborenen (PPHN)</p>
<p>2. Pulmonale Hypertonie durch Erkrankungen des linken Herzens</p> <p>2.1 Linksventrikuläre systolische Dysfunktion</p> <p>2.2 Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion</p> <p>2.3 Herzklappenerkrankungen im linken Herzen</p> <p>2.4 Angeborene/erworbene Verengung des Einfluss-/Ausflusstraktes im linken Herzen und angeborene Kardiomyopathien</p>
<p>3. Pulmonale Hypertonie aufgrund von Lungenerkrankung und/oder Hypoxie</p> <p>3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung</p> <p>3.2 Interstitielle Lungenerkrankung</p> <p>3.3 Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktiven und obstruktiven Charakteristika</p> <p>3.4 Schlafbezogene Atmungsstörungen</p> <p>3.5 Erkrankungen mit alveolärer Hypoventilation</p> <p>3.6 Chronischer Aufenthalt in großer Höhe</p> <p>3.7 Anlagebedingte Lungenerkrankungen</p>
<p>4. Pulmonale Hypertonie aufgrund chronischer Thrombembolien (CTEPH)</p>
<p>5. Pulmonale Hypertonie mit unklaren multifaktoriellen Mechanismen</p> <p>5.1 Hämatologische Erkrankungen: chronisch hämolytische Anämie, myeloproliferative Erkrankungen, Zustand nach einer Splenektomie</p> <p>5.2 Systemische Erkrankungen: Sarkoidose, pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose, Lymphangioliomyomatose</p> <p>5.3 Metabolische Erkrankungen: Glykogenspeicherkrankheit, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen</p> <p>5.4 Andere: Obstruktion durch Tumore, fibrosierende Mediastinitis, chronische Niereninsuffizienz, segmentale pulmonale Hypertonie</p>

ALK-1 = activin-like kinase-type; BMPR = bone morphogenic protein receptor type II; CAV1 = caveolin-1; ENG = endoglin; HIV = humanes Immundefizienz-Virus; KCNK3 = kodiert für einen Kaliumkanal (TASK-1)

CHEST-1-Studie

In einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen, placebokontrollierten Studie (CHEST-1-Studie, CHronic-thromboEmbolic pulmonary HyperTension sGC-Stimulator Trial 1) erhielten 173 erwachsene Patienten mit CTEPH 16 Wochen lang Riociguat, 88 nahmen Placebo. Nach 16 Wochen unter Riociguat hatte sich die Gehstrecke, die die Patienten innerhalb von sechs Minuten zurücklegen konnten (Sechsminuten-Gehtest), im Vergleich zur Kontrollgruppe im Mittel um 46 Meter signifikant verlängert. Der erhöhte Gefäßwiderstand in den Lungenarterien sank unter Riociguat im Mittel ab, die Kurzatmigkeit unter Belastung verringerte sich und bei einer höheren Anzahl an Patienten verbesserte sich der Schweregrad der Erkrankung. Eine Verschlechterung des klinischen Zustands wurde tendenziell unter Riociguat etwas seltener (1,7 %) als unter Placebo (5,7 %) beobachtet.

PATENT-1-Studie

Eine weitere, zwölf Wochen dauernde, randomisierte, doppelblinde, multinationale, placebokontrollierte Studie (PATENT-1-Studie, Pulmonary Arterial Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial 1) wurde bei Patienten mit PAH durchgeführt. 254 erwachsene Patienten erhielten Riociguat im gesamten später zugelassenen Dosisbereich, 126 erhielten Placebo. Weitere 63 Patienten nahmen Riociguat mit einer geringeren Maximaldosis. Die Hälfte der Patienten erhielt weitere Arzneimittel, die zur Behandlung der PAH zugelassen sind. Unter Riociguat (voller Dosisbereich) verbesserte sich die Gehstrecke im Sechsminuten-Gehtest durchschnittlich um 36 Meter im Vergleich zu Placebo, der erhöhte Gefäßwiderstand in den Lungenarterien sank und der Schweregrad der Erkrankung entwickelte sich günstiger. Kurzatmigkeit unter Belastung verbesserte sich im Vergleich zur Placebogruppe und eine Verschlechterung des klinischen Zustands wurde seltener unter Riociguat (1,6 %) als unter Placebo beobachtet (6,3 %).

In keiner der beiden Studien starben unter Riociguat mehr Patienten als unter Placebo. Unter einer anschließenden Dauertherapie mit Riociguat war die Überlebenschance in beiden Studien bei allen untersuchten Schweregraden besser als es nach dem oben genannten REVEAL-Registry¹ zu erwarten gewesen wäre. Von den Patienten mit CTEPH bzw. PAH lebten nach drei Jahren noch 88 bzw. 91 Prozent. Allerdings erlaubt ein solcher Vergleich nicht, zu beurteilen, ob Riociguat die Sterblichkeit senkt. Außerhalb von klinischen Studien liegen Erfahrungen mit Riociguat aus über 5.000 Patientenjahren vor. Eine Änderung der Bewertung von Wirksamkeit und Risiko im zugelassenen Indikationsbereich hat sich daraus nicht ergeben.

GELTEN DIESE ERGEBNISSE FÜR ALLE FORMEN DER PULMONALEN HYPERTONIE?

Am 24.06.2016 veröffentlichte die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) eine Mitteilung, dass Adempas[®] nicht bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie auf dem Boden einer idiopathischen interstitiellen Pneumonie (PH-IIP) eingesetzt werden darf.⁷ Zugleich wurden Änderungen der informierenden Texte verabschiedet. Demnach ist die Anwendung von Adempas[®] bei Patienten mit PH-IIP kontraindiziert. In Absprache mit EMA und BfArM verschickten die Zulassungsinhaber von Adempas[®] am 4. Juli 2016 einen Rote-Hand-Brief⁸ an die Ärzteschaft mit dem Hinweis, dass Patienten mit PH-IIP nicht mit Riociguat behandelt werden dürfen. Eine laufende Therapie bei diesen Patienten sei unter klinischer Überwachung abzubrechen. Das Nutzen-Risiko-Profil von Adempas[®] bleibe aber für die zugelassenen Anwendungsgebiete weiterhin positiv.

Hintergrund für diese Mitteilung waren Zwischenauswertungen der RISE-IIP-Studie bei Patienten mit symptomatischer PH-IIP, welche eine Übersterblichkeit im Riociguat-Arm zeigten. Diese Studie wurde vorzeitig abgebrochen.

IDIOPATHISCHE INTERSTITIELLE PNEUMONIE

Unter dem Begriff idiopathische interstitielle Pneumonie (IIP) fasst man unterschiedliche Lungenerkrankungen zusammen, die mit Veränderungen der Zellzwischenräume (Interstitium) in der Lunge einhergehen. Zu den häufigeren Formen (Major idiopathic interstitial pneumonias) zählt unter anderem die sogenannte idiopathische pulmonale Fibrose (IPF). Daneben gibt es seltenere (Rare idiopathic interstitial pneumonias) und unklassifizierbare Formen (Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonias).⁹

Typischerweise verspüren betroffene Patienten Kurzatmigkeit beim Einatmen unter Belastung, bei schweren Verläufen auch in Ruhe. Je nach Ursache ist es möglich, dass die Erkrankung a) abklingt und ausheilt, b) reversibel verläuft, aber mit dem Risiko fortzuschreiten, c) stabil bleibt mit bleibenden Restschäden, d) unumkehrbar fortschreitet mit der Möglichkeit einer Stabilisierung oder e) trotz Therapie unumkehrbar fortschreitet.⁹ Einen ungünstigen Verlauf kann man beispielsweise bei der IPF beobachten. Etwa 32 bis 46 Prozent der Patienten mit bleibenden interstitiellen Veränderungen entwickeln eine pulmonale Hypertonie.^{10–13} Dies hat eine erhebliche Verschlechterung der Lebenserwartung zur Folge. In einer älteren Untersuchung waren nach einem Jahr 28 Prozent dieser Patienten verstorben.¹⁰ Eine pulmonale Hypertonie erhöht auch das Risiko für akute Verschlechterungen der Erkrankung (Exazerbationen). Die mittlere Überlebenszeit nach einer solchen Exazerbation wurde in Studien mit nicht mehr als 1–2,2 Monaten angegeben.^{14, 15} Es wird deutlich, wie wichtig es ist, für diese Patienten wirksame Arzneimittel zu entwickeln.

RISE-IIP-Studie

Die RISE-IIP-Studie war eine placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde Studie, in die Patienten mit pulmonaler Hypertonie auf dem Boden einer IIP eingeschlossen wurden (PH-IIP, Gruppe 3, 3.2, Tabelle 2, Seite 5). Dosierte wurde wie bei den zugelassenen Indikationen. Nach zehn Wochen Dosistitration und weiteren 16 Wochen auf einer Erhaltungsdosis (Hauptstudie) konnten Patienten aus beiden Behandlungsarmen in einer anschließenden Langzeitstudie Riociguat erhalten. Patienten, die vorher Placebo eingenommen hatten, wurden langsam auf Riociguat mit steigender Dosis umgestellt. Ziel war es, die körperliche Belastbarkeit im Sechsminuten-Gehtest und andere Parameter des klinischen Verlaufs zu untersuchen. Bei Abbruch der Studie waren 147 Patienten eingeschlossen. Sie waren im Mittel 68,6 Jahre alt, 64,6 Prozent davon männlich, 84,4 Prozent von weißer Hautfarbe. 69,4 Prozent der Patienten hatten eine IPF als Ursache der pulmonalen Hypertonie, die meisten Patienten (73,4 %) befanden sich in den WHO-Klassen III und IV.

Zum Zeitpunkt des Studienabbruchs lagen folgende Daten zu Todesfällen vor (Tabelle 3, Seite 8): In der Hauptstudie verstarben neun Patienten unter Riociguat, vier unter Placebo. Nach Übertritt in die Langzeitstudie verstarb noch ein weiterer Patient aus der Gruppe, die vorher schon Riociguat erhalten hatten. Dagegen gab es sieben Todesfälle bei Patienten, die von Placebo auf Riociguat umgestellt worden waren. Auffallend war, dass in beiden Studienabschnitten die Todesfälle überwiegend innerhalb von ca. 14 Wochen nach Beginn der Therapie mit Riociguat aufgetreten waren.

Unter Riociguat verbesserte sich die Gehstrecke im Sechsminuten-Gehtest im Mittel um 8,2 Meter, in der Placebogruppe nahm sie um 20,5 Meter ab, ohne dass allerdings bisher alle relevanten Faktoren berücksichtigt sind, die das Ergebnis beeinflussen. Auch die Nebenwirkungsrate war unter Riociguat höher als unter Placebo. 17 (Riociguat-) und acht (Placebo-) Patienten beendeten die Studie nicht, ein schweres unerwünschtes Ereignis wurde für 26 bzw. 16 Patienten berichtet, sieben Patienten setzten Riociguat wegen unerwünschter Wirkungen ab, in der Placebogruppe beendete lediglich ein Patient die Therapie aus diesem Grund. Aus diesen vorläufigen Daten lässt sich folgern, dass Patienten mit PH-IIP allenfalls einen geringen Nutzen von der Therapie haben, dass das Risiko zu sterben durch Riociguat aber möglicherweise erhöht wird.

Tabelle 3: Todesfälle in der RISE-IIP-Hauptstudie und Langzeitstudie (Zeitpunkt 2. Mai 2016)

Hauptstudie	Exposition (Jahre)	Todesfälle (Anzahl)	Behandlungsjahre pro Todesfall	Zeit bis zum Tod (Odds-Ratio, KI)
Riociguat	22,28	9	2,49	2,5 (0,7–11,1) p=0,111
Placebo	24,70	4	6,17	
Langzeitstudie				
Riociguat fortgeführt nach Riociguat	16,73	1	16,73	
Riociguat nach Umstellung von Placebo	15,40	7	2,20	
Riociguat (Hauptstudie + Langzeitstudie)	54,41	17	3,20	1,93 (0,6–7,9) p=0,035

KI: 95 %-Konfidenzintervall, p-Werte: Vergleich der Behandlungsjahre pro Todesfall, Riociguat gegen Placebo

WARUM STARBEN IN DER RISE-IIP-STUDIE UNTER RIOCIQUAT MEHR PATIENTEN?

Bislang sind die Daten der RISE-IIP-Studie nicht vollständig ausgewertet. So bleibt zu klären, ob Risikofaktoren identifiziert werden können und ob die beiden Gruppen bei Einschluss relevante Unterschiede aufwiesen. Eine schlüssige Erklärung für die Todesfälle steht aus. Lungenblutungen, die im Rahmen der Riociguat-Zulassung als Problem erkannt worden waren, traten nach derzeitiger Datenlage in RISE-IIP nicht gehäuft auf, auch Blutdrucksenkungen nicht. Da Patienten mit PH-IIP durch akute Krankheitsverschlechterung (Exazerbationen) gefährdet sind, könnte vielleicht die Anfälligkeit für solche Ereignisse durch Riociguat erhöht werden. Daten hierzu gibt es allerdings nicht.

Riociguat steht jedoch nicht allein mit diesem ungelösten Problem. Ungünstige Ergebnisse oder fehlende Wirksamkeit bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen, sei es mit oder ohne pulmonaler Hypertonie, sind auch für andere Arzneimittel bekannt, die zur Behandlung der PAH in der Gruppe 1 zugelassen sind:

- Ambrisentan ist bei Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF) kontraindiziert. Dies beruht auf Ergebnissen der ARTEMIS-IPF-Studie, in der 392 IPF-Patienten mit Ambrisentan und 163 mit Placebo behandelt worden waren.¹⁶ Auch diese Studie wurde vorzeitig abgebrochen. Unter Ambrisentan kam es bei 27,4 Prozent der Patienten zu einer Progression der Erkrankung (Krankenhauseinweisungen wegen Beeinträchtigung der Atmungsorgane, Abnahme der Lungenfunktion oder Tod), in der Placebogruppe waren es 17,2 Prozent. 7,9 Prozent der Patienten starben unter Ambrisentan, 3,7 Prozent unter Placebo.¹⁷
- Macitentan hatte in der sogenannten MUSIC-Studie¹⁸ keine günstigen Effekte auf Lungenfunktion, Krankheitsverlauf oder Sterblichkeit bei Patienten mit IPF.
- Mit Bosentan wurden drei placebokontrollierte Studien bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen durchgeführt. Zwei Studien bei Patienten mit IPF zeigten zwar keine ungünstigen Ergebnisse, ergaben aber auch keine signifikante Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit oder Kriterien für eine Verschlechterung der Grunderkrankung.^{19, 20} Bei Pati-

// Schulterverletzung nach Impfung (SIRVA) //

R. STREIT

F. ROCHA

D. MENTZER

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

Impfungen werden am häufigsten per Injektion verabreicht. Hierbei wird der Impfstoff in den Muskel (intramuskulär), in die Haut (intradermal) oder unter die Haut (subkutan) gespritzt. Bei den meisten heute zugelassenen Impfstoffen erfolgt die Injektion intramuskulär. Der obere Bereich des M. deltoideus ist allgemein der Bereich, der sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern, die älter als 18 Monate sind, als Impfstelle bevorzugt wird. Im folgenden Beitrag wird über länger andauernde lokale Schmerzen und Bewegungseinschränkungen nach Injektion in den Oberarm bzw. die Schulterregion berichtet.

Schmerzen, Rötung, Verhärtung und Schwellung an der Impfstelle sind in der Regel nicht schwerwiegende unerwünschte Reaktionen nach einer Impfung,^{1,2} die zumeist nach wenigen Tagen auch ohne symptomatische Therapie vollständig abklingen. Diese lokalen Reaktionen machen etwa zehn Prozent aller aus Deutschland an das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) berichteten unerwünschten Ereignisse nach Impfungen aus. Sehr selten werden jedoch auch länger andauernde lokale Schmerzen und Bewegungseinschränkungen nach Injektion in die Schulter- bzw. Oberarmregion berichtet. Diese Beschwerden sind seltene, aber klinisch relevante Komplikationen nach Impfung in den M. deltoideus.

LITERATURÜBERSICHT

Die am häufigsten in der Literatur berichteten Komplikationen nach Impfung in den M. deltoideus sind Verletzungen der Bursa subdeltoidea/subacromialis^{3,4}, des vorderen Astes des Nervus axillaris⁵ und des Nervus radialis⁶. Darüber hinaus wurden als absolute Raritäten auch Fälle einer Osteonekrose des Humeruskopfes nach der Impfung berichtet.^{7,8} Sie werden heute überwiegend unter dem Begriff der Schulterverletzung nach Impfung (SIRVA, shoulder injury related to vaccine administration) zusammengefasst. In der Literatur findet man auch die Beschreibung dieser Komplikation als „upper arm injury related to vaccine administration“ (UAIRVA).⁹

In 35 ausgewählten Literatur-Fallberichten mit SIRVA (siehe Tabelle 1) wird die Komplikation bei 25 Frauen und zehn Männern im Alter zwischen 22 und 89 Jahren beschrieben. Die Beschwerden beziehen sich auf Verletzungen der Bursa subacromialis, Bursa subdeltoidea, der Sehnen und Muskeln der Rotatorenmanschette, vor allem des M. supraspinatus. Die am häufigsten berichtete Diagnose war die Bursitis subacromialis (in 16 der 35 Fälle). Schäden am subchondralen Humerus wurden ebenfalls gemeldet. Die meisten Patienten entwickelten innerhalb weniger Stunden bis wenige Tage nach der Impfung Schmerzen mit eingeschränkter Beweglichkeit im Schultergelenk. In einzelnen Fällen traten die Symptome verzögert nach mehreren Tagen auf.

SIRVA wurde in Verbindung mit der Gabe verschiedener Impfstoffe berichtet: Bei 57 Prozent der Fälle handelte es sich um saisonale Influenzaimpfstoffe, gefolgt von Pneumokokkenimpfstoffen mit 14,3 Prozent, Diphtherie-Tetanus-Pertussis-Impfstoffen mit 11,4 Prozent, Human-Papilloma-Virus (HPV)-Impfstoffen und Diphtherie-Tetanus-Impfstoffen mit 5,7 Prozent und Hepatitis-A- und Tetanusimpfstoffen mit je 2,9 Prozent. In elf Einzelfallberichten wurde die genaue Stelle der Injektion in den Veröffentlichungen beschrieben. In acht von den elf Fällen findet sich der Hinweis, dass die Injektion hoch bzw. im oberen Drittel des M. deltoideus erfolgte.

Die beschriebenen Komplikationen sind offenbar auf eine versehentliche Injektion des Impfstoffes in die Bursa subacromialis bzw. die Synovia des Schultergelenkes zurückzuführen, weshalb die Assoziation

Tabelle 1: Übersicht von 35 ausgewählten Literatur-Fallberichten mit SIRVA (UAIRVA)

Bodor M et al. ⁴	71 J, w, PPSV23-Impfung hoch in den M. deltoideus mit Schulterschmerzen und Bewegungseinschränkung im Arm 2 Tage p.v.; nach 6 Mon. wiederhergestellt; Diagnostik klinisch; Therapie Physiotherapie, Steroidinjektion und LA
	89 J, m, saisonale Grippeimpfung hoch in den M. deltoideus mit starken Schmerzen und Bewegungseinschränkung im Arm, Taubheit im Unterarm 2 Tage p.v.; nach 2 Mon. wiederhergestellt; Diagnostik Röntgen; Therapie Physiotherapie, Steroidinjektion und LA
McColgan BP et al. ¹¹	73 J, w, PPSV23-Impfung hoch in den M. deltoideus mit Schmerzen und Schwellung in der Schulter, Bewegungseinschränkung im Arm 2 h p.v.; Besserung der Symptome nach 2 Wochen; Diagnostik MRT; Therapie Physiotherapie; Antibiose; Arthroskopie
Kuether G et al. ⁷	48 J, w, Pandemriximpfung im vorderen Anteil des M. deltoideus mit starken Schmerzen und lokaler Schwellung der Schulter mit Rötung und Verhärtung der Haut 2,5 h p.v.; Besserung der Symptome nach 5 Mon.; Diagnostik MRT; Therapie Physiotherapie, NSAR, Steroidinjektion
Uchida S et al. ¹⁰	45 J, w, HPV-Impfung hoch in den M. deltoideus mit starken Schmerzen im gesamten linken Arm 20 min. p.v.; wiederhergestellt nach 6 Mon.; Diagnostik Röntgen und MRT; Therapie Steroidinjektionen; arthroskopisches Debridement
Floyd MW et al. ¹³	59 J, w, PPSV23-Impfung in den M. deltoideus mit starken Schmerzen, Schwellung, Rötung und Bewegungseinschränkung der Schulter, Fieber 2 h p.v.; wiederhergestellt nach 3 Mon.; Diagnostik klinisch; Therapie Physiotherapie, Antibiose, arthroskopisches Debridement
Barnes MG et al. ¹⁴	22 J, w, saisonale Grippeimpfung in die Mitte des M. deltoideus mit starken Schulterschmerzen und progressiver Bewegungseinschränkung 2 h p.v.; Ausgang der Komplikation nicht genannt; Diagnostik Ultraschall, Röntgen und MRT; Therapie Physiotherapie
Messerschmitt PJ et al. ⁸	46 J, m, saisonale Grippeimpfung hoch in den M. deltoideus mit Schmerzen im Schultergelenk und Bewegungseinschränkung sofort p.v.; Besserung nach OP, wiederhergestellt nach 3 Jahren; Diagnostik Humeruskopfnekrose im MRT; Therapie NSAR, Ergotherapie, chirurgisches Debridement und Prothese des Humeruskopfes
Cook IF et al. ⁵	76 J, m, saisonale Grippeimpfung hoch in den M. deltoideus mit starken Schmerzen und Bewegungseinschränkung im Arm sofort p.v.; wiederhergestellt nach 1 Mon.; Diagnostik Ultraschall; Therapie Steroidinjektion in Bursa
Salmon JH et al. ¹⁵	26 J, w, dT-IPV-Impfung in das obere Drittel des M. deltoideus mit Schulterschmerzen und Bewegungseinschränkung 2 Tage p.v. mit Besserung nach 5 Mon.; Diagnostik Röntgen und MRT; Therapie NSAR, Steroide intraartikular
Degreef I et al. ¹⁶	73 J, w, Tetanusimpfung in den M. deltoideus mit starken Schulterschmerzen und Bewegungseinschränkung sofort p.v.; wiederhergestellt nach 1 Mon.; Diagnostik klinisch und Ultraschall; Therapie Physiotherapie
	54 J, m, saisonale Grippeimpfung in den M. deltoideus mit starken Schulterschmerzen und Bewegungseinschränkung sofort p.v.; wiederhergestellt nach 3 Mon.; Diagnostik Röntgen und Ultraschall; Therapie Physiotherapie
	36 J, w, Hepatitis-A-Impfung in den M. deltoideus mit schmerzhaftem Mobilitätsverlust in der Schulter 24 h p.v.; Besserung nach 3 Mon.; Diagnostik Röntgen und Ultraschall; Therapie Physiotherapie
Okur G et al. ¹⁷	66 J, w, saisonale Grippeimpfung in den M. deltoideus mit Armschmerzen, Schmerzzunahme bei Bewegung, Missempfindungen in der Hand sofort p.v.; wiederhergestellt nach 2,5 Jahren; Diagnostik MRT; Therapie keine
	59 J, w, saisonale Grippeimpfung in den M. deltoideus mit zunehmenden Arm- und Nackenschmerzen; wiederhergestellt nach 33 Tagen; Diagnostik MRT; Therapie NSAR
	39 J, m, saisonale Grippeimpfung in den M. deltoideus mit Schmerzen in der Schulter; keine Angaben zum Beginn; wiederhergestellt nach 5,5 Mon.; Diagnostik MRT, Therapie NSAR
Saleh ZM et al. ¹⁸	36a J, m, saisonale Grippeimpfung in den M. deltoideus mit starken Schmerzen und Bewegungseinschränkung im Arm; keine Angaben zum Beginn; wiederhergestellt nach 2 Mon.; Diagnostik MRT; Therapie NSAR
	67 J, m, Pneumokokkenimpfung in laterale Region des M. deltoideus mit starken Schmerzen und Bewegungseinschränkung im Arm 24 h p.v.; wiederhergestellt nach 20 Mon.; Diagnostik MRT; Therapie NSAR und Steroid intraartikular
	30 J, m, Grippeimpfung in den M. deltoideus mit Schulterschmerzen und Bewegungseinschränkung sofort p.v.; keine Angaben zum Ausgang der Beschwerden; Diagnostik klinisch und Röntgen; Therapie NSAR und Cortison-Injektion
Cross GM et al. ⁶	69 J, w, saisonale Grippeimpfung in den M. deltoideus mit starken Schmerzen, Schwellung, Steifheit im Arm 24 h p.v.; wiederhergestellt nach 1,5 Mon.; Diagnostik klinisch und Röntgen; Therapie Rehabilitation, NSAR
	82 J, w, PPSV23-Impfung 1 cm unterhalb des Acromions mit starken Schulterschmerzen und Bewegungseinschränkung 2 h p.v.; wiederhergestellt nach etwa 1 Mon.; Diagnostik Ultraschall; Therapie chirurgische Gelenkspülung, i. v. Antibiose
Atanasoff S et al. ³	23 J, w, dTaP-Impfung in den M. deltoideus mit Schulterschmerzen und Bewegungseinschränkung 24 h p.v.; wiederhergestellt nach 3 Mon.; Diagnostik Ultraschall; Therapie NSAR, subacromiale Kortikosteroidinjektion
	Beschreibung einer Fallserie von 13 Fällen (siehe Fallserie von SIRVA in den USA)

SIRVA = shoulder injury related to vaccine administration; UAIRVA = Upper arm injury related to vaccine administration; PPSV23 = 23-valenter Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff; DT = Diphtherie-Tetanus-Impfstoff; dTaP = Diphtherie-Tetanus-azellulärer Pertussisimpfstoff; dT-IPV = Diphtherie-Tetanus-inaktivierter Polioimpfstoff; HPV = Human-Papilloma-Virus-Impfstoff; MRI = Magnetresonanztomografie; NSAR = nicht steroidale antirheumatische Arzneimittel; LA = Lokalanästhetikum; Mon. = Monate; J = Jahre; w = weiblich; m = männlich; p. v. = post vaccination

mit bestimmten Impfstoffen eher sekundäre Relevanz zu haben scheint. Ultraschalluntersuchungen an gesunden Probanden legen nahe, dass Nadeln mit einer Länge von einem Zoll (25,4 mm) oder länger bei einigen Impfungen, insbesondere bei Erwachsenen mit einem reduzierten Fettpolster im Bereich des M. deltoideus, die Bursa oder andere Gewebe erreichen und verletzen können.² So haben Bodor und Montalvo⁴ zwei Fälle mit lang andauernden Schulterschmerzen und Schwäche im geimpften Arm in Folge einer saisonalen Influenza- bzw. Pneumokokkenimpfung veröffentlicht, die im oberen Bereich des M. deltoideus appliziert worden waren. Aufgrund von Ultraschalluntersuchungen vermuten die Autoren, dass ein versehentlich in die Bursa subdeltoidea injizierter Impfstoff zu einer Entzündungsreaktion geführt hat und wegen der anatomischen Verbindung zur Bursa subacromialis auch eine Bursitis subacromialis bzw. eine Tendinitis bicipitalis und Entzündung der Schultergelenkkapsel zur Folge hatte.

FALLSERIE VON SIRVA AUS USA

Atanasoff et al.³ hat eine Fallserie von SIRVA aus dem Programm zur Kompensation von Impfschäden (Vaccine Injury Compensation Programs, VICP) in den USA, die zwischen 2006 und 2010 bewertet worden waren, zusammengefasst. Die Autoren beschreiben 13 SIRVA-Fälle, wovon in elf Fällen Frauen betroffen sind (85 % der Fälle). In acht Fällen (62 %) wurde ein saisonaler Influenzaimpfstoff verabreicht. In zwölf Fällen traten die Symptome unmittelbar oder innerhalb von 24 Stunden nach der Impfung auf. Auffällig ist, dass bei 85 Prozent aller Patienten die Komplikationen bei einer Wiederholungsimpfung auftraten. Daher vermuten die Autoren eine immunvermittelte Reaktion bei vorbestehenden Antikörpern im Sinne einer Arthus-Reaktion. Andere Autoren diskutieren zusätzlich die Bedeutung des Adjuvanz eines Impfstoffes als Auslöser für die Beschwerden.¹⁰

McColgan et al.¹¹ berichteten über einen Fall von pseudoseptischer Arthritis in Folge einer versehentlich intraartikulär injizierten Pneumokokkenimpfung und stellten die Hypothese auf, dass auf Grund der multivalenten Zusammensetzung Pneumokokkenimpfstoffe eine noch bedeutendere Entzündungsreaktion im Gelenk (nach intraartikulärer Injektion) induzieren können. Auch unterstützen sie die Annahme, dass die Reaktogenität eines Impfstoffes Einfluss auf die Intensität der SIRVA-Reaktion haben kann.¹⁰

Zusätzliche Risikofaktoren für schwerwiegende Schultertraumata sind individuelle Faktoren wie geringer Body-Mass-Index, geringe Muskelmasse des M. deltoideus sowie bei Männern ein im Vergleich zu Frauen reduziertes Fettpolster im Bereich des M. deltoideus.^{4,12}

AUSWERTUNG DER MELDUNGEN VON VERDACHTSFÄLLEN EINER NEBENWIRKUNG BZW. IMPFKOMPLIKATION AN DAS PEI

Das PEI hat in der Datenbank zur Erfassung von Verdachtsfällen einer Impfkomplication bzw. Nebenwirkung, die dem PEI aus Deutschland gemeldet wurden, eine Abfrage durchgeführt. Es wurde in dem Zeitraum von 2001 bis Juni 2016 nach Verdachtsmeldungen gesucht, die dem Symptombild SIRVA entsprechen könnten. Für die Recherche in der Datenbank wurden alle in Deutschland in dem Zeitraum zugelassenen Impfstoffe berücksichtigt und mit den folgenden Symptomen gemäß der MedDRA-Kodierung (Preferred Term) kombiniert:

- Schmerz in einer Extremität
- Gelenkschmerzen an der Impfstelle
- Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems
- eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit
- Gelenkschmerzen an der Injektionsstelle

- Bewegungseinschränkung eines Gelenkes an der Injektionsstelle
- Gelenksverletzung
- Verletzung der Gliedmaßen
- Gelenksteifigkeit
- Bursitis
- Neuralgie
- Neuritis
- Brachial-Radikulitis
- Schädigung des Plexus brachialis
- Rotatorensyndrom der Schulter
- Synovitis
- Tendinitis
- Tendosynovitis

Die Abfrage in der Datenbank ergab mehr als 3.000 Fallmeldungen in dem gewählten Zeitraum von 15 Jahren, bei denen eine oder mehrere der aufgeführten Reaktionen berichtet wurden. Diese Fallmeldungen wurden dahingehend überprüft, ob länger anhaltende Reaktionen (v. a. langanhaltende Schmerzsymptomatik) in den Berichten enthalten sind oder ob pathophysiologische bzw. diagnostische Hinweise auf eine Entzündung in der betroffenen Schulterregion (z. B. in der Bursa subacromialis oder subdeltoidea) vorliegen. Mit dieser Eingrenzung wurden in der Auswertung 313 Verdachtsmeldungen identifiziert, die zunächst als potenzielle SIRVA-Fälle eingestuft wurden. Die hier am häufigsten berichteten Symptome waren Schmerzen an der Injektionsstelle bzw. Schmerzen in den Extremitäten (Schulter) und verringerte Gelenkbeweglichkeit mit Schmerzen bei der Bewegung.

Darüber hinaus wurde in einigen Fällen auch über Symptome wie Taubheit, Brennen und Schwäche in den Gliedmaßen berichtet, die klinische Hinweise auf eine mögliche Nervenverletzung geben. Für nur 59 dieser 313 Verdachtsfälle konnte aufgrund vorliegender bildgebender bzw. klinischer Untersuchungsergebnisse die Symptomatik als SIRVA bestätigt werden.

In 40 der 59 SIRVA-Fälle wurde eine Bursitis diagnostiziert. Als weitere Diagnosen wurden Tendinitis, Synovitis, Tendovaginitis, Entzündung des Schultergelenkes, Osteomyelitis, Fasziiitis, aseptische Humeruskopfnekrose, Gelenkschwellung und Gelenkerguss angegeben.

Im Vergleich zur Gesamtzahl von ca. 35.000 berichteten Verdachtsfällen von Impfkomplicationen aus Deutschland im gleichen Zeitraum ist die Zahl der möglichen SIRVA-Fälle mit 59 im gewählten Zeitraum von etwa 15 Jahren nicht unbedeutend. Auch wenn diese Fälle im Zusammenhang mit verschiedenen Impfstoffen berichtet wurden, sind die meisten Verdachtsfallmeldungen von SIRVA entweder im Zusammenhang mit einem saisonalen oder pandemischen Grippeimpfstoff berichtet worden. Am ehesten erscheint hierfür die Anzahl der Impfungen in dem untersuchten Zeitraum und der untersuchten Altersgruppen eine plausible Erklärung zu bieten.

IMPFTECHNIK ZUR VERMEIDUNG VON SIRVA

Es gibt verschiedenste Empfehlungen zur adäquaten Impftechnik. Das Risiko für die Impfkomplication SIRVA soll mit der von Cross et al.⁶ beschriebenen Injektionstechnik verringert werden. Hierbei sollte für die Injektion bei einem in 60 Grad abduzierten Arm der Bereich in der Mitte zwischen dem Acromion



Abbildung:
Ermittlung der Injektionsstelle zur Vermeidung von SIRVA; Beschreibung siehe Fließtext

Quelle: PEI

und Tuberositas deltoidea ausgewählt werden. Zusätzlich wird empfohlen, dass die zu impfende Person im Sitzen die Hand auf die Hüfte der gleichen Seite legen soll und der impfende Arzt den Zeigefinger auf dem Acromion platziert und den Daumen auf die Tuberositas deltoidea legt, um in der Mitte zwischen Zeigefinger und Daumen die Injektion zu setzen (siehe Foto). Die Autoren vermuten, dass die Platzierung der Hand auf der Hüfte der gleichen Seite nicht nur den M. deltoideus entspannt, sondern auch bei adipösen Patienten dazu beiträgt, die Tuberositas deltoidea leichter zu erkennen.⁹

FAZIT

Basierend auf der Auswertung von Literaturdaten sowie der gemeldeten Verdachtsfälle einer Impfkomplication an das PEI im Zeitraum 2001 bis Juni 2016 erscheinen länger andauernde, schmerzhafte Bewegungseinschränkungen im Schulterbereich nach Injektion unterschiedlicher Impfstoffe eine sehr seltene Impfkomplication zu sein. Die Komplication ist offenbar durch versehentliche Verletzung anatomischer Strukturen im Schulterbereich bei der intramuskulären Injektion in den M. deltoideus verursacht.

Personen, die nach Verabreichung einer Impfung ohne vorherige Geschichte eines Traumas oder Krankheit in der Schulterregion persistierende Schmerzen mit konsekutiver Bewegungseinschränkung in der Schulter entwickeln, sollten einen Arzt aufsuchen. Im Rahmen der Differenzialdiagnose sollte SIRVA in Erwägung gezogen werden.⁶ Die bildgebende Diagnostik erscheint als zuverlässigste Methode, um SIRVA gegenüber anderen neurologischen bzw. altersbedingten degenerativen muskuloskelettalen Erkrankungen abzugrenzen.

Zur Vermeidung von Komplikationen in der Schulterregion sollte bei Impfungen die Injektion nicht in den oberen Bereich des M. deltoideus erfolgen, da hier das Risiko einer versehentlichen Verletzung der Bursa subacromialis besteht.

REFERENZEN

1. Cook IF et al.: Reactogenicity and immunogenicity of an inactivated influenza vaccine administered by intramuscular or subcutaneous injection in elderly adults. *Vaccine*. 2006; 24:2395-2402

2. Cook IF et al.: Comparative reactogenicity and immunogenicity of 23 valent pneumococcal vaccine administered by intramuscular or subcutaneous injection in elderly adults. *Vaccine*. 2007; 25:4767-4774

3. Atanasoff S et al.: Shoulder injury related to vaccine administration (SIRVA). *Vaccine*. 2010; 28:8049-8052

4. Bodor M et al.: Vaccination-related shoulder dysfunction. *Vaccine*. 2007; 25:585-587

5. Cook IF: Subdeltoid/subacromial bursitis associated with influenza vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2014; 10(3):605–606

6. Cross GM et al.: 2016 Don't aim too high: Avoiding shoulder injury related to vaccine administration. *Royal Australian College of General Practitioners*. 2016; 45(5):303-306

7. Kuether G et al.: Atraumatic osteonecrosis of the humeral head after influenza A-(H1N1)v-2009 Vaccination. *Vaccine*. 2011; 29(40):6830-6833

8. Messerschmitt PJ et al.: Progressive Osteolysis and Surface Chondrolysis of the Proximal Humerus Following Influenza Vaccination. *Orthopedics*. 2012; e283-286

9. Cook IF: An evidence based protocol for the prevention of upper arm injury related to vaccine administration (UAIRVA). *Human Vaccines*. 2001; 7(8): 845-848

10. Uchida S et al.: Subacromial bursitis following human papilloma virus vaccine misinjection. *Vaccine*. 2012; 31(1):27-30

11. McColgan BP et al.: Pseudo-septic arthritis after accidental intra-articular deposition of the pneumococcal polyvalent vaccine: A case report. *Am J Emerg Med*. 2007; 25(7):864.e1-3

12. Poland GA et al.: Determination of deltoid fat pad thickness. Implications for needle length in adult immunization. *JAMA*. 1997; 277(21):1709-1711

13. Floyd MW et al.: Pseudoseptic arthritis of the shoulder following pneumococcal vaccination. *Orthopedics*. 2012; 35(1):e101-103

14. Barnes MG et al.: A 'needling' problem: Shoulder injury related to vaccine administration. *J Am Board Fam Med*. 2012; 25(6):919-922

15. Salmon JH et al.: Bone erosion and subacromial bursitis caused by diphtheria-tetanus-poliomyelitis vaccine. *Vaccine*. 2015; 33:6152-6155

16. Degreef I et al.: Post-vaccination frozen shoulder syndrome. Report of 3 cases. *Acta Chir Belgi*. 2012; 112(6):447-449

17. Okur G et al.: Magnetic resonance imaging of abnormal shoulder pain following influenza vaccination. *Skeletal Radiol*. 2014; 43(9):1325-1331

18. Saleh ZM et al.: Onset of Frozen Shoulder Following Pneumococcal and Influenza Vaccinations. *J Chiropr Med*. 2015; 14(4):285-289

// Meningoenzephalitis durch Epstein-Barr-Virus (EBV) nach Therapie mit Adalimumab bei einer Patientin mit rheumatoider Arthritis //

U. KÖBERLE

T. STAMMSCHULTE

(AkdÄ)

A. TEIPEL

(Rheumatologie
Centrum bei Köln)

H.-P. VOGEL

H.-H. PETER

(AkdÄ)

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

U. GUNDERT-REMY

(AkdÄ)

RHEUMATOIDE ARTHRITIS: HINTERGRUND

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine Immunerkrankung, die sich an den Gelenken manifestiert. Sie führt zu schmerzhaften Gelenkschwellungen, fortschreitender Gelenkdestruktion und erheblichen Bewegungseinschränkungen. Die Lebenserwartung ist verkürzt. Die RA tritt mit einer Prävalenz von 0,5 bis ein Prozent auf. Frauen sind gegenüber Männern doppelt so häufig betroffen.¹ Verlauf und Prognose sind individuell unterschiedlich und zu Beginn einer Behandlung schwer abzuschätzen. Prognostisch ungünstig sind unter anderem höheres Alter (>60 Jahre) zu Beginn der Erkrankung, weibliches Geschlecht sowie Nachweis des Rheumafaktors oder positiver Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine. Ferner wirkt sich ein verzögerter Therapiebeginn mit krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln negativ auf das langfristige Ergebnis aus.¹

An der Entstehung einer RA sind verschiedene Entzündungszellen (z. B. Makrophagen, natürliche Killerzellen, B- und T-Lymphozyten) und Entzündungsmediatoren beteiligt (z. B. proinflammatorische Zytokine und Interleukine).² Ein Hauptentzündungsweg bei der RA führt durch die Überexpression von Tumornekrosefaktor alpha (TNF α) zu Synovitis und Gelenkzerstörung.

TNF-INHIBITOREN IN DER BEHANDLUNG DER RHEUMATOIDEN ARTHRITIS

TNF α -Inhibitoren werden in der Behandlung der RA eingesetzt, wenn mit nicht biologischen DMARDs (disease modifying antirheumatic drugs, Basistherapeutika) wie Methotrexat, Leflunomid, Hydroxychloroquin oder Sulfasalazin kein ausreichender Therapieerfolg erzielt wird. Derzeit stehen in Deutschland die TNF α -Inhibitoren Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab und Infliximab zur Verfügung. Von diesen wurde Adalimumab im Jahr 2014 mit 13,5 Millionen definierten Tagesdosen am häufigsten zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung verordnet und war darüber hinaus das Arzneimittel in Deutschland, das mit rund 800 Millionen Euro die höchsten Nettokosten verursacht hat.³

ADALIMUMAB

Adalimumab ist ein vollständig humaner Antikörper, der spezifisch an TNF α bindet. Es blockiert lösliches und membranständiges TNF α und beeinflusst Reaktionen, die durch TNF α ausgelöst oder gesteuert werden, einschließlich Konzentrationsänderungen von Adhäsionsmolekülen, die für die Leukozytenmigration verantwortlich sind.^{4,5} Adalimumab wird außer bei RA auch zur Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis, der ankylosierenden Spondylarthritis, der Psoriasis und bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen angewandt.

Im Zusammenhang mit TNF α -Inhibitoren werden unter anderem folgende Nebenwirkungen diskutiert: schwerwiegende Infektionen, Infusionsreaktionen, Induktion von Autoimmun- und malignen Prozessen sowie ein Anstieg der Lipide und Transaminasen im Blut. Ferner können demyelinisierende Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems auftreten,⁶ die vermutlich autoimmun bedingt sind. Die AkdÄ berichtete kürzlich über einen Fall von toxischer Leukenzephalopathie im Zusammenhang mit Etanercept.⁷

FALLBERICHT AUS DEM SPONTANMELDESISTEM: EBV-MENINGOENZEPHALITIS IM ZUSAMMENHANG MIT ADALIMUMAB

Der AkdÄ wurde ein Fall einer Meningoenzephalitis durch Epstein-Barr-Virus (EBV) im Zusammenhang mit Adalimumab gemeldet. Eine 68-jährige Patientin war seit Jahren an einer seropositiven RA (CCP-Antikörper-positiv) erkrankt. An weiteren Vorerkrankungen bestanden unter anderem eine arterielle Hypertonie, eine Autoimmunthyreoiditis, eine intermittierende Hepatopathie ungeklärter Ursache, ein allergisches Asthma bronchiale sowie eine Osteopenie. Unter immunsuppressiver Behandlung hatte sie vor Jahren in der Türkei eine Lamblieninfektion erlitten. Wegen der RA waren mehrfach Radiosynoviorthesen erfolgt und die Patientin war über Jahre hinweg mit Methotrexat behandelt worden, teilweise in Kombination mit Chloroquin. Letztlich musste Methotrexat wegen einer Hepatopathie beendet werden. Ein Behandlungsversuch mit Leflunomid scheiterte wegen Unverträglichkeit. Hydroxychloroquin wurde wegen mangelnder Wirkung beendet. Sechs Monate vor dem aktuellen Ereignis wurde eine Basistherapie mit Adalimumab (40 mg subkutan zweiwöchentlich) begonnen, welches wegen Diarrhö etwa sechs Wochen vor dem aktuellen Ereignis abgesetzt worden war. Die Patientin nahm ferner Naproxen (500 mg/d), Lisinopril (10 mg/d) und L-Thyroxin (75 µg/d) ein.

Eine Woche vor der stationären Aufnahme hatte die Patientin ein unkontrolliertes Zittern beider Beine und Schwierigkeiten beim Schreiben bemerkt. Am Vortag war fluktuierend eine verwaschene Sprache aufgefallen. Am Aufnahmetag selbst hatte sie auf dem Sofa sitzend gelesen und war dann plötzlich bewusstlos geworden. Nach dem Wiedererwachen bemerkte sie Schmerzen am rechten Zungenrand und fand ihr Buch verknittert neben sich. Kurze Zeit später konnte sie nicht mehr sprechen. Fremdanamnestisch hatte sie bei geöffneten Augen für einige Minuten nicht reagiert. Unter dem Verdacht komplex-fokaler, möglicherweise auch generalisierter epileptischer Anfälle wurde die Patientin stationär aufgenommen.

Im neurologischen Aufnahmebefund zeigten sich eine leichtgradige Hemiparese rechts, eine leichte Dysarthrie sowie Auffassungs- und Kurzzeitgedächtnisstörungen. Meningismus bestand nicht. Die Patientin wies einen Zungenbiss rechts lateral auf. Der internistische Befund war unauffällig. Im zerebralen MRT bestanden kleinere frische Diffusionsstörungen im Versorgungsgebiet der A. cerebri anterior beidseits sowie eine ausgeprägte Leukenzephalopathie. Gefäßverschlüsse ließen sich nicht nachweisen. Eine EEG-Untersuchung erbrachte ein unregelmäßiges Alpha-EEG mit Vigilanzschwankungen.

Laborchemisch waren die Leukozyten bis maximal 14,6/nl erhöht. Im Liquor bestand eine Pleozytose (175 Zellen). Eine Differenzierung war wegen Zellerfalls nicht möglich. Das Gesamteiweiß im Liquor lag bei 615 mg/dl. Es ließ sich eine intrathekale IgG-Synthese nachweisen, der Albuminquotient war unauffällig. Die EBV-PCR im Liquor war positiv, der EBV-Antikörperindex betrug 4,3 (Norm < 2,0). Ferner ließen sich im Liquor geringe Titer von Borrelien-IgG und -IgM sowie Masernantikörpern nachweisen, die als Begleitphänomen gewertet wurden. Es wurde die Diagnose einer Meningoenzephalitis durch Epstein-Barr-Virus gestellt.

Noch vor Erhalt der virologischen Befunde wurde eine kalkulierte Therapie mit Aciclovir, Ceftriaxon und Methylprednisolon begonnen. Antikonvulsiv wurde die Patientin mit Levetiracetam sowie vorübergehend mit Clobazam behandelt. Hierunter traten keine erneuten epileptischen Anfälle mehr auf. Der Allgemeinzustand und die neurologischen Ausfallserscheinungen besserten sich im Verlauf der Behandlung. Auch die Veränderungen in der zerebralen Bildgebung waren in einer Kontrolluntersuchung rückläufig. Die Patientin konnte mit der Empfehlung der vorsichtigen Belastung bis zur vollständigen Regeneration in die ambulante neurologische Behandlung entlassen werden.

Etwa eineinhalb Jahre später trat ein Rezidiv der rheumatoiden Arthritis mit Operationsbedürftigkeit einzelner Gelenke auf. Die Patientin wurde daraufhin mit Tocilizumab behandelt, worunter eine stabile Remission und ein Wohlbefinden der Patientin erzielt wurden.

RISIKO FÜR INFEKTIONEN UNTER IMMUNSUPPRESSIVER BEHANDLUNG MIT TNF-INHIBITOREN

Patienten mit RA weisen per se ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Infektionen auf. Ursächlich scheint eine Fehlregulation der T-Lymphozyten mit verminderter Diversität zu sein, die sowohl Autoimmunprozesse als auch die Immunschwäche von Patienten mit RA begünstigen kann.⁸ In einer aktuellen Metaanalyse wurde der Einfluss der Behandlung mit Biologika im Vergleich zu einer konventionellen DMARD-Behandlung auf die Häufigkeit von schwerwiegenden Infektionen untersucht.⁹ Die Analyse erfolgte unter anderem in Abhängigkeit von der Dosierung: Bei Standarddosierung (im Wesentlichen den Dosierungsempfehlungen der Fachinformationen entsprechend^{10–18}) bestand ein signifikant erhöhtes Risiko für schwerwiegende Infektionen (Odds Ratio 1,31; 95%-Konfidenzintervall: 1,09–1,58). Auch für höhere Dosierungen wurde ein erhöhtes Risiko gefunden (OR 1,90; 95%-KI: 1,50–2,39), während kein erhöhtes Risiko bei niedrigerer Biologikadosierung zu bestehen scheint. Vor allem Patienten, die mit klassischen DMARDs oder TNF α -Antagonisten vorbehandelt sind, weisen ein erhöhtes Risiko auf.⁹

In einer weiteren Metaanalyse, in der 70 randomisierte Studien mit insgesamt über 30.000 Teilnehmern ausgewertet worden waren, war das Risiko für opportunistische Infektionen (insbesondere virale und durch Mykobakterien verursachte Infektionen) unter TNF α -Antagonisten signifikant erhöht (OR 2,10; 95%-KI: 1,27–3,45), während das Risiko bei anderen Biologika nicht signifikant erhöht war (OR 1,20; 95%-KI: 0,54–2,68).¹⁹ TNF α spielt eine wichtige Rolle bei der Kontrolle latenter Virusinfektionen. Unter Behandlung mit TNF α -Inhibitoren kann es zur Reaktivierung verschiedener Virusinfektionen (z. B. durch Hepatitis-B-Virus oder Varizella-Zoster-Virus) kommen.²⁰

In einer prospektiven Studie wurde mittels PCR sechs und 18 Monate nach Beginn einer Behandlung mit TNF α -Inhibitoren untersucht, ob eine EBV-Reaktivierung erfolgte.²¹ In dieser Studie mit kleiner Fallzahl (122 Teilnehmer mit entzündlichen Arthritiden; 72 unter TNF α -Inhibitor-Therapie, 50 Kontrollpatienten) wurde kein erhöhtes Risiko einer Reaktivierung gefunden.²¹ Andererseits liegt ein japanischer Fallbericht einer 31-jährigen Patientin vor, die unter einer Behandlung mit dem TNF α -Inhibitor Infliximab eine akute disseminierte Enzephalomyelitis mit Nachweis von EBV-DNA in Serum und Liquor entwickelt hatte.²² In der Datenbank des deutschen Spontanmeldesystems finden sich im Zusammenhang mit TNF α -Inhibitoren, einschließlich Adalimumab, Einzelfälle von viraler Enzephalitis/Meningoenzephalitis.

Der auf Seite 16 vorgestellte Fall ist der erste Fall einer EBV-Meningoenzephalitis im Zusammenhang mit Anti-TNF α -monoklonalen Antikörpern, der im Rahmen des Spontanmeldesystems berichtet wurde.

In der Fachinformation von Adalimumab werden verschiedene Infektionen in unterschiedlicher Häufigkeit als Nebenwirkung angegeben. Neurologische Infektionen (einschließlich viraler Meningitis) werden als „gelegentliche“ Nebenwirkung ($>/= 1/1.000$ bis $< 1/100$) genannt.⁴ Wegen der Gefahr der Reaktivierung latenter Infektionen müssen Patienten vor Beginn einer Behandlung mit Adalimumab auf Tuberkulose und Hepatitis B untersucht werden.⁴ EBV-Reaktivierungen oder EBV-assoziierte akute Meningoenzephalitiden werden in der Fachinformation nicht ausdrücklich erwähnt, wohl aber das Auftreten von demyelinisierenden Erkrankungen.⁴

FAZIT

Im Zusammenhang mit einer Anti-TNF α -Behandlung besteht ein erhöhtes Risiko für Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen und Reaktivierung latenter mykobakterieller und viraler Infektionen. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zur Infektionsprophylaxe müssen daher unbedingt beachtet werden (siehe Fachinformation). Der vorliegende Fall sowie ein weiterer Fallbericht in der Literatur weisen darauf hin, dass in seltenen Fällen auch eine EBV-Reaktivierung unter TNF α -Inhibitoren möglich ist, obwohl die Datenlage hierzu bislang uneinheitlich ist.

Bei unklaren neurologischen Symptomen unter Anti-TNF α -Behandlung müssen auch seltene infektiöse Meningoenzephalitiden in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden. Fälle von seltenen oder schwerwiegenden Infektionen im Zusammenhang mit einer immunsuppressiven Biologikatherapie sollten im Rahmen des Spontanmeldesystems berichtet werden.

REFERENZEN

1. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V.: Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis: www.awmf.org/leitlinien/detail/III/060-002.html; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 3. Aufl., AWMF-Leitlinien-Register Nr. 060/002. Stand: August 2011
2. Meroni PL et al.: Tumour necrosis factor alpha antagonists in the treatment of rheumatoid arthritis: an immunological perspective. *BioDrugs*. 2014;28(1):S5-13
3. Böger RH et al.: Antirheumatika und Antiphlogistika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2015*. S. 501-517. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 2015
4. AbbVie Ltd: Fachinformation zu Humira® 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze. Stand: November 2015
5. Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Biologische DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drugs oder „Basistherapeutika“). *Dtsch Arztebl*. 2010; 107: Beilage „Wirkstoff aktuell“ 7/2010
6. Rubbert-Roth A: Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(5):v38-v47
7. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Aus der UAW-Datenbank: Leukenzephalopathie und Hirnödeme unter Etanercept. *Dtsch Arztebl*. 2015;112:A1637-1638
8. Wagner UG et al.: Perturbation of the T cell repertoire in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:14447-14452
9. Singh JA et al.: Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis (incl. supplementary appendix). *Lancet*. 2015;386:258-265
10. Roche Pharma AG: Fachinformation zu MabThera® i.v. Stand: Mai 2014
11. Roche Pharma AG: Fachinformation zu RoActemra® i.v. Stand: Juli 2015
12. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation zu Simponi® 50 mg/100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: November 2015
13. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA: Fachinformation zu Orencia® 250 mg Pulver. Stand: Dezember 2015
14. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA: Fachinformation zu Orencia® 125 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Dezember 2015
15. Swedish Orphan Biovitrum AB: Fachinformation zu Kineret® 100 mg/0,67 ml Injektionslösung in Fertigspritze, graduiert. Stand: November 2013
16. UCB Pharma GmbH: Fachinformation zu Cimzia® 200 mg Injektionslösung. Stand: Dezember 2015
17. Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation zu Enbrel® 25 mg Fertigspritze. Stand: November 2015
18. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation zu Remicade® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2015
19. Kourbeti IS et al.: Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;58:1649-1657
20. Shale MJ et al.: Review article: chronic viral infection in the anti-tumour necrosis factor therapy era in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:20-34
21. McKeown E et al.: Epstein-Barr Virus (EBV) Prevalence and the Risk of Reactivation in Patients with Inflammatory Arthritis Using Anti-TNF Agents and in those who are Biologic naïve. *Open Rheumatol J*. 2009;3:30-34
22. Ueda M et al.: A case of acute disseminated encephalomyelitis associated with Epstein-Barr virus reactivation during infliximab therapy. *Rinsho Shinkeigaku*. 2010;50:461-466

// Arzneimitteltherapiesicherheit – Herausforderungen an die Pharmakovigilanz: Fallbeispiele aus der Praxis des BfArM mit praktischen Lösungsansätzen //

C. KAYSER
N. PAESCHKE
(BfArM)

In den Industriestaaten sind laut einer Schätzung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) bis zu zehn Prozent aller Krankenhausaufnahmen auf unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) bzw. Nebenwirkungen zurückzuführen. Davon wäre ein großer Teil durch geeignete Maßnahmen vermeidbar.¹ Neben der Entwicklung, Bereitstellung und Überwachung von Arzneimitteln sollte deshalb die bisher vernachlässigte Sicherheit im Medikationsprozess verstärkt Beachtung finden. Die Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) beschreibt die Gesamtheit aller Maßnahmen zur Gewährleistung des optimalen Arzneimittelgebrauches innerhalb der Zulassungsbedingungen, d. h. im Grunde genommen entsprechend den aktuellen Produktinformationen (Fach- wie Gebrauchsinformationen sowie den Angaben auf der äußeren Umhüllung und auf dem Behältnis). Damit sollte eine verbesserte Organisation des Medikationsprozesses unter Bereitstellung von relevanten Arzneimittelinformationen mit dem Ziel angestrebt werden, unerwünschte Arzneimittelereignisse insbesondere durch Medikationsfehler zu vermeiden und damit das Risiko für den Patienten bei seiner Arzneimitteltherapie zu minimieren. Die Einordnung einer Arzneimittelanwendung als Medikationsfehler erfolgt daher anhand zweier Bedingungen: ein unbeabsichtigtes Verhalten eines am Medikationsprozess Beteiligten, welches zu einer unerwünschten Wirkung führt oder führen könnte, und eine Anwendung außerhalb der Zulassungsbedingungen oder medizinisch etablierten Standards. Fragen der AMTS sollten daher auch stärker in der Ausbildung von Ärzten und Apothekern Berücksichtigung finden.

AUFGABEN DER PHARMAKOVIGILANZ

Eine wichtige Aufgabe der Pharmakovigilanz ist die systematische und kontinuierliche Überwachung der Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Arzneimitteln. Ein nicht unbedeutender Anteil der in der Nebenwirkungsdatenbank des BfArM gespeicherten Verdachtsfälle betrifft Meldungen zu Medikationsfehlern (ca. 500 Meldungen im Jahr). Im Jahr 2015 gab es in Deutschland insgesamt 27.334 Nebenwirkungsberichte, wovon 664 Berichte dem Med-DRA-HighLevelGroupTerm „Medication errors“ zuzuordnen waren. Das entspricht 2,4 Prozent der Berichte.

Darüber hinaus werden im BfArM von der Arbeitsgruppe Arzneimitteltherapiesicherheit (AG AMTS) seit Anfang 2012 Meldungen und Mitteilungen zu Medikationsfehlern mit und ohne aufgetretenen Nebenwirkungen erfasst und bewertet.

Im Jahr 2014 gingen beim BfArM 134, im Jahr 2015 bereits 172 Meldungen und Anfragen ein, die von der AG AMTS aufgenommen und ausgewertet wurden und zu Maßnahmen des BfArM führten. Einige dieser Meldungen sind als Beispiele am Ende der Publikation beschrieben.

Interessant ist der Vergleich von Meldungen zu Medikationsfehlern in UAW-Berichten mit solchen, die dem BfArM nicht über das UAW-System zur Kenntnis gebracht werden (vgl. Tabelle Seite 20).

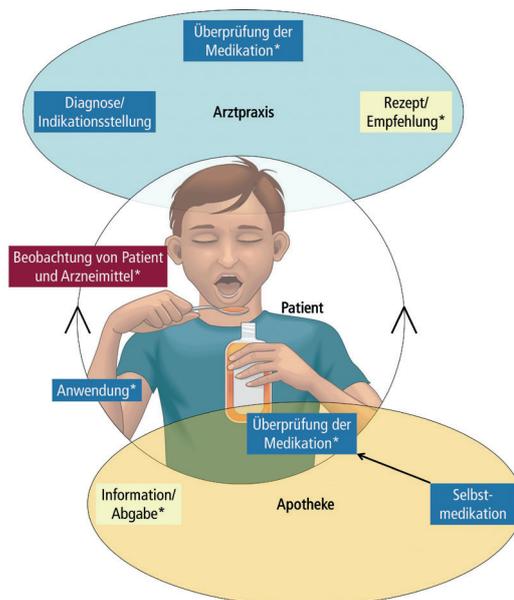
Die Ursachen von Medikationsfehlern sind vielfältig und können zum einen auf unzureichendem Wis-

Tabelle: Medikationsfehlermeldungen aus der UAW-Datenbank und Meldungen an die AG AMTS ab 2012

Jahr des Eingangs	UAW-Datenbank	AG AMTS
2012	535	19
2013	586	83
2014	580	135
2015	665	172

sen, Unachtsamkeit oder Überlastungssituationen beruhen oder sind zum anderen Folge irreführender oder nicht verständlicher Kennzeichnungen sowie Verwechslungen von Arzneimitteln. Sie können im gesamten Medikationsprozess von Arzneimitteln auftreten (bei der Verordnung, Abgabe oder Administration). Jeder an diesem Prozess Beteiligte kann Verursacher sein, einschließlich der Patienten selbst oder deren Angehörige. Dieser komplexe Vorgang führt zu einer Vielfalt denkbarer Fehler bei der Verordnung, Ab- und Weitergabe sowie Anwendung von Arzneimitteln.

Das BfArM hat in Abstimmung mit dem pharmazeutischen Unternehmer bzw. den europäischen Gremien bei Verfahren der gegenseitigen Anerkennung, dezentralisierten Verfahren und zentralen Zulassungen durch die Produktinformationen, wie Fach- und Gebrauchsinformationen, Beschriftungsentwürfe (Packmitteldesign), Rote-Hand-Briefe, Schulungsmaterialien sowie Anwenderbeobachtungen einen großen Einfluss auf den Medikationsprozess. Doch längst nicht allen Medikationsfehlern kann durch regulatorische Maßnahmen begegnet werden (vgl. Abbildung 1).



* Einfluss des BfArM auf Produktinformation, Risikokommunikation und Studien

Abbildung 1: Medikationsprozess

kungen bei Anwendung des Arzneimittels außerhalb der zugelassenen Anwendungsbedingungen mit ein, zum Beispiel im Zusammenhang mit Medikationsfehlern.² Erst damit wird die AMTS wichtiger Bestandteil der Pharmakovigilanz und ist daher auch in den entsprechenden Empfehlungen/Guidelines auf EU-Ebene berücksichtigt (vgl. Guideline on good pharmacovigilance practices, GVP, Modul VI³). Die geänderte Definition des Nebenwirkungsbegriffes auf europäischer Ebene geht mit der rechtlichen Verpflichtung für pharmazeutische Unternehmer zur Meldung von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Medikationsfehlern einher.

GESETZLICHE UND REGULATORISCHE VORAUSSETZUNGEN

Durch die Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, die am 1. Juli 2012 in Kraft getreten ist, wurde für die Mitgliedstaaten der Europäischen Union die Definition für den Begriff Nebenwirkung (adverse drug reaction) geändert. Die neue Definition schließt jetzt auch Nebenwirkungen bei Anwendung des Arzneimittels außerhalb der zugelassenen Anwendungsbedingungen mit ein, zum Beispiel im Zusammenhang mit Medikationsfehlern.² Erst damit wird die AMTS wichtiger Bestandteil der Pharmakovigilanz und ist daher auch in den entsprechenden Empfehlungen/Guidelines auf EU-Ebene berücksichtigt (vgl. Guideline on good pharmacovigilance practices, GVP, Modul VI³). Die geänderte Definition des Nebenwirkungsbegriffes auf europäischer Ebene geht mit der rechtlichen Verpflichtung für pharmazeutische Unternehmer zur Meldung von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Medikationsfehlern einher.

Medikationsfehlern wird als Aspekt der Arzneimittel- und Patientensicherheit auf europäischer Ebene durch die Erarbeitung ergänzender Leitlinien verstärkt Rechnung getragen. So hat die EMA den *Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors* und den *Good Practice Guide on Risk Minimisation and Prevention of Medication Errors; Addendum – Risk minimisation strategies for high strength and fixed combination insulin products* herausgegeben.⁴

Nicht jeder Medikationsfehler muss dabei zwingend zu einer Nebenwirkung führen. Ihr Auftreten in solchen Zusammenhängen ist aber möglich, sodass auch der Überwachung von Medikationsfehlern selbst ohne Auftreten von Nebenwirkungen große Bedeutung beizumessen ist. Unter dem Aspekt der Vorbeugung sind daher also gerade Berichte über potenzielle Medikationsfehler, d. h. solchen, die als Fehler im Medikationsprozess auftreten könnten und denen durch geeignete Maßnahmen begegnet werden kann, von großer Wichtigkeit.

Die Erfahrungen der AG AMTS wurden bei der Erarbeitung dieser Leitlinien zu Medikationsfehlern (z. B. der *Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors*) eingebracht.

In dieser Leitlinie erfährt der potenzielle Medikationsfehler eine Definition, die den Begriff des Medikationsfehlers erweitert.

Der **potenzielle Medikationsfehler** birgt das Risiko für die unterschiedlichsten Fehlerszenarien im Medikationsprozess und kann zu jeder Zeit real werden. Er ist dann vermeidbar, wenn er als Ursache für eine schädliche Wirkung erkannt wird.

Der potenzielle Medikationsfehler kann

- zu einem Schaden führen ohne Bewusstsein über die Ursachen und die damit verbundenen klinischen Auswirkungen,
- zu keinem Schaden führen ohne Bewusstsein über die Ursachen und die damit verbundenen klinischen Auswirkungen,
- zu keinem Schaden führen, da er verhindert werden konnte im Bewusstsein über die Ursachen und deren klinische Konsequenzen (= Beinahe-Fehler).

Fehler im Medikationsprozess lassen sich weiter klassifizieren:

Fehler	Beinahe-Fehler (schadensgeneigte Situation)
Fehler ohne Schädigung	Fehler mit Schädigung
Fehler mit vorübergehender Schädigung	Fehler mit Dauerschädigung
Fehler ohne Todesfolge	Fehler mit Todesfolge

ERFASSUNG UND AUSWERTUNG VON GEMELDETEN MEDIKATIONSFEHLERN

Die AG AMTS erfasst schon seit Anfang 2012 als internes Projekt Berichte zu Medikationsfehlern vornehmlich ohne UAW, Hinweise auf kritische Ereignisse auch ohne Schaden sowie Meldungen zu Beinahe-Fehlern.

Folgende Meldewege sind möglich:

- über die Arzneimittelkommissionen der deutschen Apotheker oder Ärzte
- über medizinisches Fachpersonal, Patienten, Angehörige und Mitarbeiter des BfArM
- über die UAW-Datenbank, z. B. durch pharmazeutische Unternehmen im Rahmen der Verpflichtung zur Meldung von Nebenwirkungen nach § 63 c AMG⁵

Ergibt sich aus der Analyse der gemeldeten Fehler, dass den zugrunde liegenden Ursachen mit regulatorischen Maßnahmen begegnet werden kann, so initiiert das BfArM die erforderlichen Maßnahmen. Nach der Kontaktaufnahme mit dem Zulassungsinhaber (dem pharmazeutischen Unternehmer) wird das ursächliche Problem dargestellt und auf mögliche regulatorische Gegenmaßnahmen hingewiesen. Auch wird beim ersten Informationsaustausch berücksichtigt, welche Erfahrungen dazu dem Unternehmen vorliegen und welche Maßnahmen ggf. in Eigenverantwortung schon ergriffen respektive schon firmenintern erörtert wurden. In mehr als 90 Prozent der Fälle werden zwischen pharmazeutischen Unternehmen und BfArM abgestimmte Maßnahmen ergriffen, die durch eine Änderungsanzeige wirksam werden. In Ausnahmefällen kommt es nicht zu einer Einigung über angemessene Maßnahmen. In diesen Fällen werden weitergehende Schritte, ggf. unter Einbeziehung der europäischen Gremien, geprüft.

ERGEBNISSE DER DATENBANKRECHERCHEN ZU MEDIKATIONSFEHLERN

In der Datenbank des BfArM zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) finden sich im zweiten Halbjahr 2015 insgesamt 307 Fallberichte, die aufgrund einer entsprechenden Schlagwortsuche einen Zusammenhang mit Medikationsfehlern vermuten lassen. Darunter befinden sich allerdings einige, bei denen dem vermeintlich unabsichtlichen Medikationsfehler tatsächlich absichtliche Fehlanwendungen (z. B. Suizidversuch, Off-Label-Use) zugrunde lagen, sodass letztlich 249 Spontanberichte der Definition des Medikationsfehlers entsprechen und ausgewertet wurden. Davon konnten knapp 20 Prozent der gemeldeten Fälle bestimmten Ursachen zugeordnet werden, die für den aufgetretenen Medikationsfehler im Kausalzusammenhang standen. Beispiele von Medikationsfehlern in diesem Zusammenhang sind Verwechslungen von Arzneimitteln, unverständliche oder nicht vollständige Produktinformationen, die zu Missverständnissen bei der Anwendung geführt haben, oder Fehler bei der korrekten Anwendung einer Darreichungsform (z. B. intraokulare anstatt orale Anwendung von Tropflösungen). Das Nichtbeachten von bestehenden Gegenanzeigen, Warnhinweisen und vor allen Dingen Wechselwirkungen führte

ebenfalls zu vermeidbaren Fehlern bei der Anwendung, die oft auch mit einem Schaden für die Patienten verbunden waren.

Berichte, die keine klaren Zusammenhänge zwischen Ursache und klinischen Konsequenzen erkennen lassen, bildeten mit ca. 50 Prozent den größten Anteil; ca. 30 Prozent der Berichte waren laut Definition keine Medikationsfehler (vgl. Abbildung 2).

Dabei fällt auf, dass bei den UAW-Verdachtsfällen im Zusammenhang mit Medikationsfehlern viel seltener als bei den Beinahe-Fehlermeldungen die Ursachen beschrieben werden. Die berichteten Beinahe-Fehler würden in den meisten Fällen (ebenfalls) zu Dosierungsproblemen führen, wie sie auch für die Fehler mit Schaden berichtet wurden. Aus Berichten über Beinahe-Fehler ergeben sich aufgrund der genauen Beschreibung der Ursachen Ansätze für präventive Maßnahmen

Verteilung

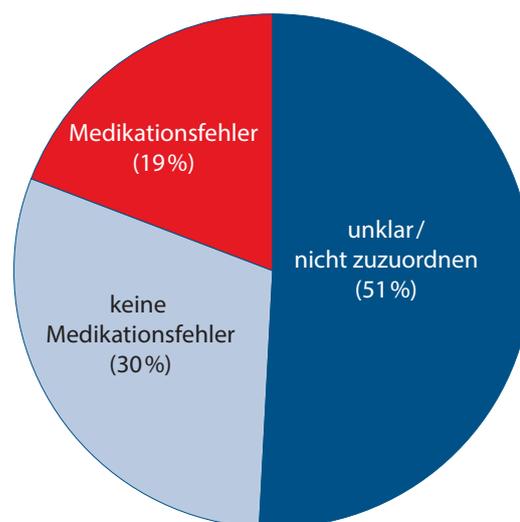


Abbildung 2:
Verteilung der UAW-Berichte zu Medikationsfehlern

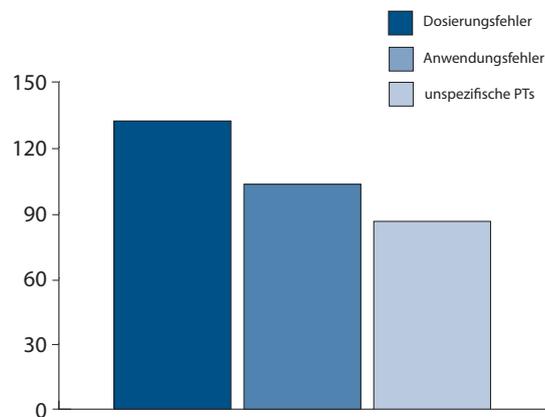


Abbildung 3:
Zuordnung der 321 Preferred Terms (PTs) der 249 Fallberichte der UAW-Datenbank im zweiten Halbjahr 2015

(vgl. Abbildung 3).

In Abbildung 3 wird die Zuordnung der Meldungen von Medikationsfehlern mit UAW aus der UAW-Datenbank zu den ausgewiesenen MedDRA⁶ Preferred Terms (PTs) dargestellt.

Nach der Zuordnung der Preferred Terms zu Dosierungsproblemen, wie *overdose*, *underdose*, *prescribed over/underdose*, oder Anwendungsproblemen, wie *wrong route of administration* oder *drug name confusion*, sowie anderer Terms, wie *medication errors* oder *drug ineffective/intolerance*, konnten diese 321 PTs für den Zeitraum des zweiten Halbjahres 2015 deskriptiv ausgewertet werden. Der größte Anteil (132) der Berichte enthält PTs, die Dosierungsprobleme aufzeigen, gefolgt von Anwendungsproblemen (103) und schließlich unspezifischen oder nicht dem Medikationsfehlerbegriff zuzuordnenden Begriffen (86).

Die für diesen Zeitraum dem BfArM gemeldeten und ausgewerteten 100 Fälle von Medikationsfehlern hauptsächlich ohne UAW zeigen ein ähnliches Bild (vgl. Abbildung 4). In 39 Fällen werden in den Meldungen zu Medikationsfehlern Dosierungsprobleme aufgeführt. Auch ähnlich klingende Arzneimittelnamen (Soundalikes) oder ähnlich aussehende Arzneimittel (Lookalikes) führen mit 30 Meldungen gegebenenfalls zu weiteren Dosierungsfehlern oder aber auch zu Verwechslungen von Arzneimitteln und damit auch der Wirkstoffe.

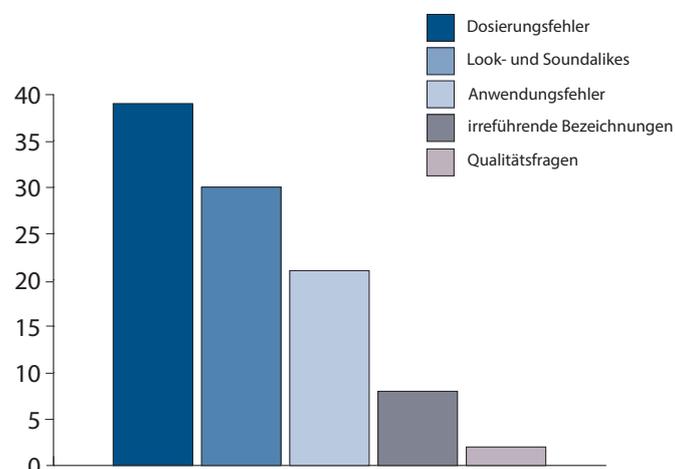


Abbildung 4:
Auswertung der im zweiten Halbjahr 2015 an die AG AMTS gemeldeten 100 Fallberichte

Anwendungsfehler, wie nicht korrekt zubereitete Lösungen oder Suspensionen (z. B. Antibiotikasäfte) oder angewendete Darreichungsformen (z. B. Inhalativa oder Insulin-Pens) werden in 21 Fällen berichtet, gefolgt von acht Fragen zu Bezeichnungen von Arzneimitteln, die zu Unklarheiten über die Wirkungsweise des Arzneimittels und/oder zu Verwechslungen führen könnten. Auch gab es zwei Berichte zu mangelnder Qualität (z. B. die Nichtteilbarkeit von Tabletten aufgrund ihrer Größe oder Anwendungsfehler aufgrund von Mängeln in der Verpackung).

FALLBEISPIELE ZU BERICHTETEN MEDIKATIONSFEHLERN

1.) Verwechslungsgefahr zwischen Pulver- und Lösungsmittelampulle von Nepresol® Inject-Injektionslösung

Problembeschreibung:

Bei diesem Arzneimittel ist zu beachten, dass das Pulver mit dem Wirkstoff mit dem vorliegenden Lösungsmittel vor der Anwendung aufgelöst werden muss. Ausgangspunkt für diesen Fall war die CIRIS-Meldung (Critical Incident Reporting System⁷) der Intensivstation eines Klinikums. Patienten erhielten zur Hypertoniebehandlung Nepresol® Inject. Da diese kein Ansprechen auf die Behandlung zeigten, wurden zusätzliche Arzneimittel zur Blutdrucksenkung gegeben. Die Suche nach der Ursache ergab, dass das Lösungsmittel fälschlicherweise für das fertige Arzneimittel gehalten wurde und damit der Wirkstoff erst gar nicht zum Einsatz kam. Begünstigt wurde dieser Irrtum dadurch, dass die Beschriftung der beiden Ampullen identisch war und die Lösungsmittelampullen in der Verpackung als Erste zu entnehmen sind.

Problemlösung:

Daraufhin wurde der Zulassungsinhaber aufgefordert, die folgenden Änderungen in den Beschriftungen der beiden Primärbehältnisse vorzunehmen (vgl. Abbildung 5):

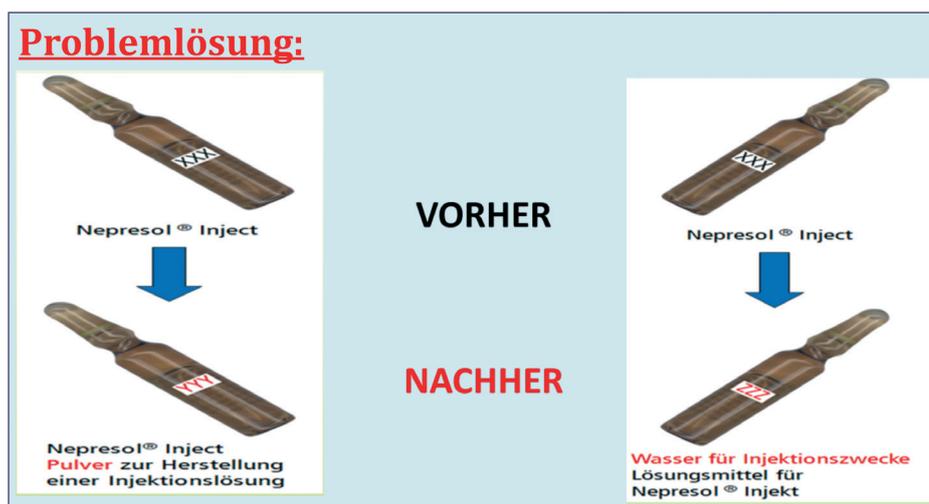


Abbildung 5:
Packmittelgestaltungen (=Mock-Ups) vor und nach der BfArM-Maßnahme

Damit konnte die AG AMTS im BfArM nach Eingang der Meldung bei diesem Problem regulatorisch tätig werden und aufgrund der nunmehr eindeutigen Deklaration helfen, die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieses Medikationsfehlers im Zusammenhang mit der Anwendung von Nepresol® Inject-Ampullen zu vermindern.

2.) Unter- und Überdosierungsgefahr durch unterschiedliche Packungsgrößen bei Digimerck® 0,1 mg/ml Ampullen

Problembeschreibung:

Die Bezeichnung von Digimerck®-Ampullen war trotz unterschiedlicher Füllmengen (Volumina) identisch. Für 1 ml sowie 2,5 ml Füllvolumen: Digimerck® 0,1 mg/ml Injektionslösung.

Ausgangspunkt für diesen Fall war eine Meldung der Arzneimittelkommission der deutschen Apotheker vom 22. Mai 2013, die auf einem Bericht einer Fachapothekerin einer Fachklinik beruhte.⁸

Aufgrund dieser nicht verständlichen Arzneimittelbezeichnung gab es eine potenzielle Verwechslungsgefahr mit dem Resultat einer möglichen Überdosierung, da der reale Wirkstoffgehalt nicht Bestandteil der Bezeichnung ist. Zu hohe Wirkspiegel bei dieser Substanz können aber zu Herzrhythmusstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit, Seh- und Sprechstörungen, Farbsehen oder Halluzinationen führen.

Problemlösung:

Das Design der Faltschachtel und des Etiketts der Ampulle wurden wie folgt verändert:

2,5 ml enthalten 0,25 mg Digitoxin

Der Wirkstoffgesamtinhalt wird durch rote Farbe hervorgehoben und ist direkt unter der Bezeichnung angegeben (vgl. Abbildung 6). Damit konnten Unklarheiten zwischen der Konzentrationsangabe in der Bezeichnung und dem Gesamtgehalt des Wirkstoffes durch die optische Hervorhebung beseitigt werden:

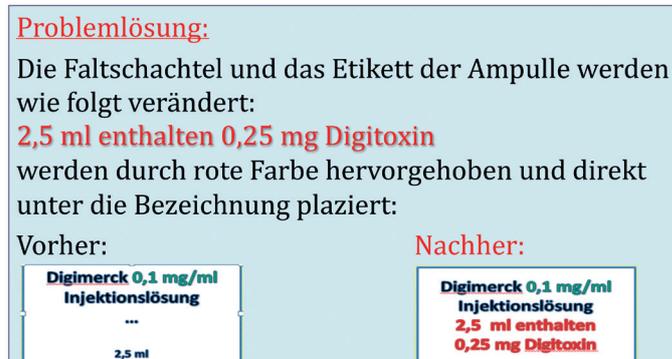


Abbildung 6:
Packmittelgestaltungen (Mock-Ups) vor und nach der BfArM-Maßnahme

3.) Überdosierungsgefahr durch unklare Arzneimittelbezeichnung bei Haldol®-Janssen Decanoat

Problembeschreibung:

Haldol®-Janssen Decanoat 3 ml (= 150 mg Haloperidol in 3 ml)

→ 1 x in 4 Wochen

Haldol®-Janssen Decanoat (= 50 mg Haloperidol in 1 ml)

→ 1 x in 4 Wochen

Haldol®-Janssen-Injektionslösung 5 mg/ml

→ 1–3x täglich

Hier ist zu beachten, dass das Haldol® Decanoat eine Depotform darstellt, die aber aus dem Namen heraus nicht erkennbar wird. Ausgangspunkt für diesen Fall war die Recherche der AG AMTS über die

VORHER:	
Haldol-Janssen Decanoat 3 ml	(=150mg Haloperidol in 3ml)
→1x in 4 Wochen	
Haldol-Janssen Decanoat	(=50mg Haloperidol in 1ml)
→1x in 4 Wochen	
Haldol-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml	(=50mg Haloperidol in 1ml)
→ 1 - 3x täglich	
NACHHER:	
Haldol-Janssen Decanoat Depot 1 ml,	
Injektionslösung 50mg/ml	
und	
Haldol-Janssen Decanoat Depot 3 ml,	
Injektionslösung 50 mg/ml	

Abbildung 7:
Arzneimittelbezeichnungen vor und nach der BfArM-Maßnahme

UAW-Berichte im Zusammenhang mit Medikationsfehlern im zweiten Halbjahr 2015. Dabei sind Fallberichte aufgefallen, die beschreiben, dass Haldol®-Janssen-Injektionslösung 5 mg/ml mit der Depotform Haldol®-Janssen Decanoat mit 50 mg/ml verwechselt wurde. Dadurch kam es zur täglichen Anwendung der Depotzubereitung anstatt zur Anwendung nur alle vier Wochen, mit der Folge erheblicher Überdosierungen bis hin zu Todesfällen.

REFERENZEN

1. World Health Organization: WHO Patient Safety Research. 2009, WHO/ IER/PSP/2009.10; apps.who.int/iris/bitstream/10665/70145/1/WHO_IER_PSP_2009.10_eng.pdf
2. Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften. 2001; L 311: 67-128
3. HMA, EMA: DRAFT-Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev 2). (Reference number: EMA/873138/2011 Last updated: 08/08/2016); www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2016/08/WC500211714.pdf
4. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/11/news_detail_002440.jsp
5. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – § 8 AMG): www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/
6. Medical Dictionary for Regulatory Activities (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA)), aktuelle Version 17.1 (September 2014)
7. www.cirsmedical.de
8. Meldung der Arzneimittelkommission der deutschen Apotheker vom 22.Mai 2015 (Nr.: MG/JS Nr. 178004)

Problemlösung:

Der Zulassungsinhaber hat auf dringende Empfehlung des BfArM eine Bezeichnungsänderung der beiden Depotpräparate umgesetzt. Die Depotform ist nunmehr eindeutig erkennbar und das Risiko von Medikationsfehlern wird dadurch deutlich reduziert (vgl. Abbildung 7).

FAZIT

Die Pharmakovigilanz stellt die Gesamtheit der Aktivitäten zur Entdeckung, Erfassung, Bewertung und Vorbeugung von Nebenwirkungen sowie anderen arzneimittelbezogenen Problemen dar, die bei der Anwendung von Arzneimitteln auftreten können. Die Analyse und Bewertung von Berichten über Medikationsfehler leistet damit einen wichtigen Beitrag zur Verhinderung von Fehlern im Medikationsprozess (Arzneimitteltherapiesicherheit) und damit zur Patientensicherheit. Dabei kommt den Meldungen zu Beinahe-Fehlern oder noch rechtzeitig erkannten Fehlern eine besondere Bedeutung zu. Für das Erkennen von Medikationsfehlern ist die genaue Kenntnis des Medikationsprozesses zur Fehleranalyse wichtig. Anders als bei den Berichten über Medikationsfehler ohne aufgetretene Nebenwirkungen fehlen diese Informationen häufig in den UAW-Berichten im Zusammenhang mit Medikationsfehlern. In diesen Fällen sollten die Fehlerursachen im Medikationsprozess recherchiert und beschrieben werden. Die Angabe der vollständigen Arzneimittelbezeichnung (mit den zugelassenen Ergänzungen) ist dabei ein wesentliches Kriterium.

Ergänzend sollte die für die Kodierung medizinischer Informationen verwendete MedDRA-Terminologie weiterentwickelt werden, um Ursachen von Medikationsfehlern besser in kodierter Form abzubilden und damit Analysen in MedDRA-kodierten Datenbanken zu erleichtern. Sofern regulatorische Maßnahmen geeignet sind, möglichen Fehlern präventiv zu begegnen, wird das BfArM die notwendigen Schritte einleiten. Die Zusammenarbeit mit den Arzneimittelkommissionen der Heilberufe und die Bereitschaft der pharmazeutischen Industrie, auch eigenverantwortlich tätig zu werden, bleiben dabei wichtige Bausteine zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit.

NEUES IN KÜRZE

HORMONALE NOTFALLKONTRAZEPTIVA (LEVONORGESTREL): NEUE EMPFEHLUNG FÜR ANWENDERINNEN VON CYP3A4-INDUZIERENDEN ARZNEIMITTELEN

Die Wirkung levonorgestrelhaltiger hormonaler Notfallkontrazeptiva kann unter bestimmten Voraussetzungen vermindert sein. Diese Beeinträchtigung der Wirksamkeit ist dann gegeben, wenn Arzneimittel die Aktivität des Leberenzym CYP3A4 steigern (Enzyminduktion).

Zu den Wirkstoffen, die eine entsprechende Induktion auslösen, zählen zum Beispiel Johanniskrautpräparate, Rifampicin, bestimmte HIV-Medikamente oder Antiepileptika. Für Frauen, die eine Notfallkontrazeption mit levonorgestrelhaltigen Arzneimitteln, z. B. Postinor® oder PiDaNa®,

wünschen und die innerhalb der letzten vier Wochen CYP3A4-induzierende Arzneimittel eingenommen haben, besteht daher ein Risiko für verringerte Levonorgestrel-Plasmaspiegel. Das kann zur Folge haben, dass die Notfallkontrazeption in Form der üblichen Einmaldosis von 1,5 mg bei ihnen nicht zuverlässig wirkt.

Die Firma Gedeon Richter GmbH informiert in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte darüber, dass Frauen, die eine Notfallkontrazeption wünschen und innerhalb der letzten vier Wochen enzyminduzierende Arzneimittel

eingenommen haben, zur Anwendung eines nicht hormonellen Notfallkontrazeptivums, d. h. zu einer Kupferspirale (Kupfer-IUP), geraten werden soll. Wenn dies nicht möglich ist, sollte ihnen empfohlen werden, die übliche Dosis von Levonorgestrel von 1,5 mg auf 3 mg zu verdoppeln, um die Verringerung der Plasmaspiegel von Levonorgestrel zu kompensieren. Der ebenfalls zur hormonalen Notfallkontrazeption zugelassene Wirkstoff Ulipristalacetat stellt für diese Frauen keine Alternative dar und sollte nicht angewendet werden, da dessen Wirksamkeit durch CYP3A4-in-

duzierende Arzneimittel noch viel stärker abgeschwächt wird.

Die Produktinformationen von Postinor® werden gegenwärtig entsprechend aktualisiert. Ebenso werden auch die Produktinformationen anderer levonorgestrelhaltiger Arzneimittel zur Notfallkontrazeption zeitnah angepasst.^{1,2}

1. www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2016/info-levonorgestrel-postinor.html

2. www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2016/info-levonorgestrel-postinor.pdf

ACITRETIN UND TERATOGENITÄT: AUSWEITUNG DES KONTRAZEPTIONSZEITRAUMES NACH THERAPIEENDE AUF DREI JAHRE

Der Wirkstoff Acitretin ist zur Behandlung von schweren und schwersten Verhornungsstörungen der Haut (z. B. Psoriasis, Ichthyosis, Lichen ruber planus) zugelassen. Aufgrund des bekannten teratogenen Risikos ist Acitretin für Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, eine Schwangerschaft wurde vor der Therapie ausgeschlossen und es ist eine wirksame und andauernde Empfängnisverhütung während der Behandlung und nach Therapieende gewährleistet.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte informiert darüber, dass im Ergebnis des europäischen PSUR-Worksharing-Verfahrens für den Wirkstoff Acitretin festgelegt wurde, dass der bisherige Zweijahres-Kontrazeptionszeitraum nach Therapieende nicht ausreichend ist und deshalb auf drei Jahre ausgeweitet werden muss. Alkoholkonsum kann dazu führen, dass Acitretin zu Etreinat verstoffwechselt wird, welches ebenfalls hochgradig teratogen wirkt. Etreinat lagert sich im Fettgewebe ab und hat dadurch eine sehr lange Halbwertszeit (ca. 120 Tage). Patientinnen im gebärfähigen Alter dürfen deshalb während der Therapie und zwei Monate nach Beendigung der Therapie mit Acitretin keinen Alkohol (aus Getränken, Nahrung oder Arzneimitteln) zu sich nehmen.

Das Einhalten der Vorgaben bezüglich Schwangerschaftstests und Empfängnisverhütung (bis drei Jahre nach Therapieende) bei Frauen im gebärfähigen Alter ist unbedingt erforderlich. Patienten dürfen innerhalb von drei Jahren nach Beendigung einer Acitretintherapie kein Blut spenden.^{1,2}

1. www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2016/Ri-acitretin.html

2. CMDh Summaries of Assessment Reports – Acitretin; www.hma.eu/350.html

NEUES IN KÜRZE

ARTIKEL-31-VERFAHREN FÜR FAKTOR-VIII-PRODUKTE GESTARTET

Die Europäische Arzneimittelagentur EMA (European Medicines Agency) hat Anfang Juli 2016 auf Initiative des Paul-Ehrlich-Instituts ein Verfahren zur Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses (sog. Artikel-31-Verfahren) von Faktor-VIII-Präparaten gestartet.^{1,2} In dem Verfahren soll das Risiko der Entstehung von Antikörpern (Inhibitoren) gegen den Gerinnungsfaktor VIII bei Patienten mit schwerer Hämophilie A untersucht werden, bei denen die Behandlung mit Faktor-VIII-Präparaten gerade begonnen worden ist. Auslöser für das Verfahren sind kürzlich im New England Journal of Medicine veröffentlichte Studienergebnisse.³ In der randomisierten, kontrollierten Studie wurde ein erhöhtes Risiko für Inhibitoren bei vorher unbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A nach einzelnen rekombinanten Faktor-VIII-Produkten im Vergleich zu aus Blutplasma gewonnenen Faktor-VIII-Produkten, die zusätzlich den Von-Willebrand-Faktor enthalten, ermittelt.³ Inhibitoren sind eine gefürchtete Komplikation bei der Behandlung der Hämophilie A. Dabei bildet der Patient Antikörper (Inhibitoren) gegen den therapeutisch eingesetzten Gerinnungsfaktor VIII. Diese können die Wirkung der Gerinnungsfaktoren aufheben, wodurch im schlimmsten Fall Blutungen nicht mehr kontrolliert werden können. Die Bewertung erfolgt durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA. In dem Verfahren werden die neuen Studiendaten ebenso berücksichtigt wie alle weiteren relevanten Daten zu rekombinant hergestellten oder aus Blutplasma gewonnenen Faktor-VIII-Präparaten. Es wird hierbei geprüft, ob die Daten Implikationen für bisher unbehandelte Patienten mit Hämophilie A haben und ob Risikominimierungsmaßnahmen oder Änderungen der Zulassungen erforderlich sind.

1. EMA/472176/2016; 8. Juli 2016: Review of factor VIII medicines and risk of developing inhibitors in patients starting treatment for haemophilia A; www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Factor_VIII_31/Procedure_started/WC500209984.pdf
2. EMA/472578/2016 Annex I: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Factor_VIII_31/Procedure_started/WC500209983.pdf
3. Peyvandi F et al.: A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. The New England journal of medicine. 2016;374(21):2054-2064

Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Zydelig®

Das Arzneimittel Zydelig®, das den Wirkstoff Idelalisib enthält, wird zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) und des follikulären Lymphoms (FL) eingesetzt. Es wirkt durch die Blockade des Enzyms PI3K-Delta, das bei diesen Patienten überaktiviert ist und so das Überleben und die Vermehrung der Krebszellen ermöglicht.

In der Europäischen Union ist Zydelig® in Kombination mit Rituximab zur Behandlung der CLL bei Patienten indiziert, die zuvor bereits eine onkologische Behandlung erhalten haben, sowie bei zuvor unbehandelten Patienten, deren Krebszellen bestimmte genetische Mutationen (17p-Deletion oder TP53-Mutation) aufweisen. Außerdem ist es als Monotherapie bei Patienten mit follikulärem Lymphom zugelassen, die zuvor therapierefraktär gegenüber zwei anderen Behandlungen waren.

Im März 2016 wurde ein Risikobewertungsverfahren durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) ausgelöst, da in drei klinischen Studien erhöhte Zahlen von schweren unerwünschten Ereignissen, einschließlich Todesfällen, zumeist aufgrund von Infektionen beobachtet worden waren. Die Studien untersuchten Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie und indolentem Non-Hodgkin-Lymphom. Allerdings wurde Zydelig® in der Studie bei chronisch lymphatischer Leukämie in bisher nicht zugelassenen Kombinationen mit anderen Arzneimitteln untersucht und die Studien bei Non-Hodgkin-Lymphom schlossen Patienten mit Krankheitscharakteris-

ristika ein, die sich von den derzeit zugelassenen Indikationen unterscheiden.

Aus dem Risikobewertungsverfahren folgte die Empfehlung des PRAC, dass eine Erstlinientherapie mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab nur für solche nicht vorbehandelten CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation in Erwägung gezogen werden sollte, für die keine anderen Therapien geeignet sind. Die anderen zugelassenen Indikationen von Zydelig® bleiben unverändert. Darüber hinaus sollte eine Therapie mit Zydelig® nicht bei Patienten eingeleitet werden, bei denen Anzeichen für eine aktuelle systemische Bakterien-, Pilz- oder Virusinfektion vorliegen. Zusätzlich sollten Maßnahmen zur Risikominimierung an die klinische Praxis kommuniziert werden:

- Aufklärung der Patienten über das Risiko schwerwiegender und/oder tödlich verlaufender Infektionen während der Behandlung mit Idelalisib
- prophylaktische Behandlung gegen Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PJP) aller Patienten während der gesamten Behandlung und über einen Zeitraum von zwei bis sechs Monaten nach Behandlungsende
- Überwachung auf Anzeichen und Symptome von Atemwegserkrankungen während der gesamten Dauer der Behandlung und unverzügliche Meldung neuer Atemwegssymptome
- regelmäßiges Screening (Labor und Klinik) auf eine Infektion mit dem Zytomegalievirus (CMV); die Behandlung mit Zydelig® sollte bei

Patienten, die Anzeichen für eine Infektion oder Virämie aufweisen, abgesetzt werden

- Überwachung der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) bei allen Patienten mindestens alle zwei Wochen während der ersten sechs Monate der Behandlung mit Zydelig® sowie mindestens wöchentlich bei Patienten, deren ANC niedriger als 1.000 pro mm³ ist; daraus resultierende Anpassungen der Dosierung sollten anhand einer neu eingefügten Tabelle im Dosierungsabschnitt in der Fachinformation erfolgen

Die oben aufgeführten Maßnahmen zur Risikominimierung wurden durch Anpassungen der Produktinformationstexte, Mitteilungen auf der BfArM-Webseite sowie je einen Rote-Hand-Brief zu Beginn und Abschluss des Verfahrens kommuniziert.

Der PRAC schlussfolgerte, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Zydelig® vorbehaltlich der Änderungen der Produktinformation bezüglich der oben aufgeführten Punkte weiterhin positiv ist. Nach Abschluss der Überprüfung durch den PRAC im Juli 2016 wurde die Empfehlung an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA weitergeleitet. In dessen abschließender Beurteilung wurde die Empfehlung des PRAC bestätigt und diese Bestätigung an die Europäische Kommission weitergeleitet.

Die letzte Phase des Überprüfungsverfahrens ist die Verabschiedung einer rechtsverbindlichen Entscheidung durch die Europäische Kommission, die in allen EU-Mitgliedstaaten gültig ist.

NEUES IN KÜRZE

Risikobewertung zur Übertragung des Zikavirus durch urinbasierte Arzneimittel Keine Risiken hinsichtlich einer potenziellen Übertragung von Zikaviren

Nachdem im März 2015 erstmalig Zikavirusinfektionen in Brasilien bestätigt worden waren, kam es in den folgenden Monaten zu einer massiven Zikavirusepidemie in Mittel- und Südamerika. Das Zikavirus ist ein Arbovirus aus der Familie der Flaviviridae. Es wird durch weibliche Stechmücken der Gattung *Aedes*, vorwiegend durch die Gelbfiebermücke (*Aedes aegyptii*) übertragen. Nach einer initialen Virusvermehrung in den Hautzellen breitet sich das Virus über die Blutbahn weiter aus und ist in Serum oder Plasma in den ersten Tagen der Infektion nachweisbar. Auch im Speichel, Urin und Sperma wurde Zikavirus nachgewiesen. Im Urin war das Virus noch 27 Tage nach Symptombeginn zu detektieren. Neben der Übertragung durch

Mücken kann das Virus sexuell übertragen werden; auch prä- und perinatale Übertragungen sind beschrieben. Zikavirusinfektionen haben eine Inkubationszeit von drei bis zwölf Tagen und verlaufen in einem großen Teil der Fälle asymptomatisch oder mit einer vergleichsweise milden Symptomatik mit unspezifischen Krankheitssymptomen wie Hautausschlag, Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen, Konjunktivitis und leichtem Fieber. Bei Infektionen schwangerer Frauen im ersten oder zweiten Trimenon hingegen kann es zu schweren Hirnfehlbildungen des Fötus kommen (weitere Informationen zu Zikavirusinfektionen siehe¹). Im März dieses Jahres hatte sich die Biologics Working Party (BWP) des Ausschusses für Humanarznei-

mittel (CHMP) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) mit den potenziellen Risiken des Zikavirus in Arzneimitteln, die aus Plasma und aus Urin hergestellt werden, befasst. Da die Uringewinnung weltweit, insbesondere auch in Südamerika, erfolgt, wurde beschlossen, für urinbasierte Arzneimittel eine produktspezifische Risikobewertung durchzuführen. Zu den aus Urin gewonnenen Arzneimitteln, die in Deutschland zugelassen sind, gehören Urokinase sowie verschiedene Gonadotropine wie das follikelstimulierende Hormon (FSH), das humane Menopausengonadotropin (HMG) und das humane Choriongonadotropin (HCG). Die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren

(CMDh) hat die Durchführung dieser Risikobewertung übernommen, an der auch das BfArM beteiligt war. Die Zulassungsinhaber wurden aufgefordert, Informationen insbesondere zu den Ursprungsländern der Uringewinnung, den virusinaktivierenden/-abreichern Schritten im Produktionsprozess und zu weiteren risikominimierenden Maßnahmen vorzulegen. Aufgrund implementierter mehrstufiger Sicherheitsmaßnahmen, zu denen insbesondere Schritte zur Virusinaktivierung/-abreichung in den Herstellungsverfahren gehören, wird kein Risiko hinsichtlich einer potenziellen Übertragung von Zikaviren gesehen.

1. Zikavirus-Infektionen; Robert Koch-Institut; www.rki.de/DE/Content/InfAZ/Z/Zika_viren/Zikaviren.html

AKTUALISIERTE IMPFEMPFEHLUNGEN DER STÄNDIGEN IMPFKOMMISSION (STIKO) ERSCHIENEN

Seit dem 29. August 2016 gelten die aktualisierten Impfeempfehlungen der STIKO, die am 29. August 2016 im Epidemiologischen Bulletin (Epid. Bull.) 34 veröffentlicht wurden.¹ Die Begründungen zu den veränderten STIKO-Empfehlungen wurden in den Epid.-Bull.-Ausgaben 35/2016, 36/2016 und 37/2016 veröffentlicht und sind auf den Internetseiten des Robert Koch-Instituts (www.stiko.de) verfügbar. Sie umfassen auch eine leicht geänderte Definition des Verdachts einer Impfkomplication, für die nach § 6 Infektionsschutzgesetz eine gesetzliche Meldepflicht besteht.

„Unter einer Impfkomplication wird eine über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehende gesundheitliche Schädigung verstanden. Um eine Impfkomplication von einer üblichen Impfreaktion, die nicht meldepflichtig ist, abzugrenzen, hat die STIKO, wie nach IfSG (§ 20, Absatz 2) gefordert, Merkmale für übliche Impfreaktionen definiert.

Übliche Impfreaktionen, die nicht meldepflichtig sind, sind das übliche Ausmaß nicht überschreitende, vorübergehende Lokal- und Allgemeinreaktionen, die als Ausdruck der Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff anzusehen sind.

Die STIKO hat die folgenden **Kriterien für übliche Impfreaktionen** entwickelt:

- für die Dauer von 1–3 Tagen (gelegentlich länger) anhaltende Rötung, Schwellung oder Schmerzhaftigkeit an der Injektionsstelle,
- für die Dauer von 1–3 Tagen Fieber < 39,5 °C (bei rektaler Messung), Kopf- und Gliederschmerzen, Mattigkeit, Unwohlsein, Übelkeit, Unruhe, Schwellung der regionären Lymphknoten,
- im gleichen Sinne zu deutende Symptome einer ‚Impfkrankheit‘ 1–3 Wochen nach der Verabreichung abgeschwächter Lebendimpfstoffe: z. B. eine leichte Parotisschwellung, kurzzeitige Arthralgien oder ein flüchtiges Exanthem nach der Masern-, Mumps-, Röteln- oder Varizellen-Impfung oder milde gastrointestinale Beschwerden, z. B. nach der oralen Rotavirus- oder Typhusimpfung.

Ausgenommen von der Meldepflicht sind auch Krankheitserscheinungen, denen offensichtlich eine andere Ursache als die Impfung zugrunde liegt. Alle anderen Impfreaktionen sollen gemeldet werden.“

Das PEI wird unverzüglich einen entsprechend geänderten Meldebogen auf seiner Homepage zur Verfügung stellen.

1. Epidemiologisches Bulletin 29. August 2016 / Nr. 34: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission STIKO am Robert Koch-Institut (RKI) – 2016/2017; www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/34_16.pdf?__blob=publicationFile

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

26.09.2016 HORMONALE NOTFALLKONTRAZEPTIVA (LEVONORGESTREL): NEUE EMPFEHLUNG FÜR ANWENDERINNEN VON CYP3A4-INDUZIERENDEN ARZNEIMITTELN

Die Firma Gedeon Richter GmbH informiert in Abstimmung mit dem BfArM, dass bei gleichzeitiger oder bis zu vier Wochen zurückliegender Anwendung von CYP3A4-induzierenden Arzneimitteln die Einnahme der doppelten Levonorgestrel-Dosis (1 x3 mg) empfohlen wird. Eine andere Möglichkeit besteht in der Anwendung nicht hormonaler Verhütungsmethoden, z. B. der Einlage einer Kupferspirale. Der ebenfalls zur hormonalen Notfallkontrazeption zugelassene Wirkstoff Ulipristalacetat stellt für diese Frauen keine Alternative dar und sollte nicht angewendet werden, da dessen Wirksamkeit durch CYP3A4-induzierende Arzneimittel noch viel stärker abgeschwächt wird. Weitere Informationen sind auf Seite 27 dieser Ausgabe zu finden.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

14.09.2016 VERSCHREIBUNGSPFLICHT VON 3-BROMOPYRUVAT (3-BP)

Für die Überwachung des Verkehrs mit Arzneimitteln in Deutschland sind die jeweiligen Landesbehörden zuständig. Das BfArM steht in enger Abstimmung mit den zuständigen Landesbehörden und weist auf folgenden Sachverhalt hin:

Aktuellen Berichterstattungen und Informationen aus dem Internet zufolge werden in der sogenannten Alternativmedizin verschiedene Arzneimittel insbesondere zur Behandlung von Tumorerkrankungen eingesetzt. Dabei handelt es sich häufig um Arzneimittel mit Wirkstoffen, deren Wirkungen in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 48 Abs. 1 Satz 1 Nr. 3 des Arzneimittelgesetzes (AMG) unterliegen solche Arzneimittel der Verschreibungspflicht. Bei 3-Bromopyruvat (3-BP) handelt es sich nach Einschätzung des BfArM um einen solchen Stoff. Damit dürfen entsprechende Arzneimittel (Fertigarzneimittel sowie Rezeptur- und Defekturarzneimittel) zur Anwendung beim Menschen nur bei Vorlage einer ärztlichen Verschreibung abgegeben werden.

Die Regelungen des AMG zur Verschreibungspflicht von Arzneimitteln dienen der Sicherheit und dem Schutz der Patientinnen und Patienten. Die Anwendung von Arzneimitteln mit Stoffen, für die keine arzneimittelrechtlichen Zulassungen vorliegen und über deren Wirkungen und Nebenwirkungen der medizinischen Wissenschaft keine hinreichenden Kenntnisse vorliegen, kann hohe Risiken aufweisen, wenn sie nicht unter ärztlicher Aufsicht erfolgt.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

07.09.2016 GLUCAGEN® HYPOKIT (GLUCAGONHYDROCHLORID): CHARGENRÜCKRUF AUFGRUND EINES QUALITÄTSMANGELS

Die Firma Novo Nordisk Pharma GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief, dass drei Chargen des GlucaGen® HypoKit in Deutschland zurückgerufen werden, da sich in wenigen Fällen (0,0006%) die Nadel von der Fertigspritze gelöst hat. Dieser Rückruf betrifft die Chargen FS6W906, FS6W937 und FS6X052. In Deutschland sind auch noch die Parallelimporteure EurimPharm Arzneimittel GmbH (Chargen FS6X718, FS6X874, FS6X535), European Pharma B.V. (Charge FS6X535) und Kohlpharma GmbH (Charge FS6X718) betroffen, die ebenfalls die entsprechenden Chargen zurückrufen.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

26.08.2016 ERWINASE® 10.000 I.E./DURCHSTECHFLASCHE (CRISANTASPASE): LIEFERENGPASS UND ANWENDUNGSHINWEISE FÜR WEITERE CHARGEN 174AG116 UND 177AG116

Die Firma Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH informiert erneut, dass aufgrund eines Lieferengpasses Erwinase® 10.000 I.E./Durchstechflasche Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung momentan nur unter Berücksichtigung der Vorschriften des § 73 (3) AMG verfügbar ist. Im Zusammenhang mit der Einfuhr von ERWINASE® aus dem Vereinigten Königreich weist die Firma darauf hin, dass bei der Anwendung der Chargen 174aG116 und 177aG116 eine 5-µm-Filternadel (für die „neu freigegebenen Durchstechflaschen“) zu verwenden sind. Die neu freigegebenen Durchstechflaschen enthalten Partikel, die auf der Unterseite des Stopfens als schwarze Verfärbung erscheinen.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

23.08.2016 ZYDELIG® (IDELALISIB): AKTUALISIERUNG DES ANWENDUNGSGBIETS UND MASSNAHMEN ZUR RISIKOMINIMIERUNG

Die Firma Gilead Sciences GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief über das aktualisierte Anwendungsgebiet von Idelalisib als Erstlinientherapie von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) und Maßnahmen zur Risikominimierung zur Vorbeugung von Infektionen. Weitere Informationen sind im Beitrag „Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnis von Zydelig®“ auf Seite 28 dieser Ausgabe des Bulletins aufgeführt.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

31

09.08.2016 ARZNEIMITTELZULASSUNGEN UNTER VERWENDUNG VON STUDIEN DER FIRMA SEMLER RESEARCH CENTER (SRC) INDIEN: RUHEN DER ZULASSUNGEN

Das BfArM hat mit Bescheid vom 08. August 2016 vorläufig das Ruhen verschiedener generischer Arzneimittelzulassungen angeordnet, deren Grundlage Studien der Firma Semler Research Center (SRC) Private LTD in Indien waren. Die Bedenken gehen auf Inspektionen der FDA und der WHO zurück, bei denen deutliche Mängel des Qualitätsmanagementsystems der Firma festgestellt worden sind, die erhebliche Zweifel an der Glaubwürdigkeit der erhobenen Daten bei den dort durchgeführten Bioäquivalenzstudien rechtfertigen. Die Studien der Firma werden daher als nicht valide angesehen und können nicht mehr als Grundlage für Zulassungen gelten.

Die Anordnung des BfArM beruht auf einem Gutachten des Ausschusses für Arzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA vom 22. Juli 2016. Die betroffenen Arzneimittel sind ab dem 11. August 2016 nicht mehr verkehrsfähig.

Dem BfArM liegen im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln keine Hinweise auf eine mangelnde Wirksamkeit oder eine Gefährdung der Patientensicherheit vor. Ein Rückruf der betroffenen Arzneimittel auf Patientenebene ist daher nicht vorgesehen. Patienten sollten sich bei Bedenken an ihren Arzt oder Apotheker wenden.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

20.07.2016 VIREAD® 245 MG UND TRUVADA® 200 MG (TENOFVIRDISOPROXIL, EMTRICITABIN): GEFÄLSCHTE ARZNEIMITTEL ENTDECKT

Das BfArM weist auf Fälschungen der Arzneimittel Viread® 245 mg Filmtabletten und Trudava® 200 mg Filmtabletten hin, die in mehreren europäischen Ländern entdeckt worden sind. Beide Arzneimittel enthalten den Wirkstoff Tenofoviridisoproxil und werden zur Behandlung der HIV-1-Infektion angewendet; Viread® als Monopräparat und Truvada® als Kombinationsarzneimittel mit Emtricitabin. Die Fälschungen von Viread® unterscheiden sich vom Original durch mögliche Fehler in der Packungsbeilage und vor allem durch verschiedene Abweichungen im Layout der primären und sekundären Verpackungen (für die einzelnen Chargen an unterschiedlichen Stellen).

Bei Truvada® unterscheiden sich Original und Fälschung unter anderem in der Art des Aufdrucks. Nach bisherigen Erkenntnissen sind von Viread® die Packungen mit den Chargennummern TDVGD (5/2020), SKPWD (12/2019) und PKWMD (7/2019) sowie SPMGD (1/2020) auffällig geworden (Haltbarkeitsdatum jeweils in Klammern). Von Truvada® ist die Charge 14TRS328D (10/2018) betroffen. Bei einigen der genannten Chargen ist bekannt, dass sie äußerlich in rumänischer Sprache beschriftet sind und über verschiedene Großhändler importiert wurden. Das BfArM weist Parallelvertreiber, Apotheker und Anwender darauf hin, die Filmtabletten und ihre Verpackung genau zu untersuchen und Verdachtsfälle dem BfArM zu melden. Das BfArM warnt davor, Arzneimittel aus illegalen Quellen, z. B. aus dem Internet, zu beziehen, da dies zu schweren gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen kann.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

19.07.2016 INFORMATIONSBRIEF ZU ARCOXIA® (ETORICOXIB): GEÄNDERTE DOSIERUNGSEMPFEHLUNG FÜR PATIENTEN MIT RHEUMATISCHER ARTHRITIS UND SPONDYLITIS ANKYLOSANS (MORBUS BECHTEREW)

Die Firmen MSD und Grünenthal informieren in einem Rote-Hand-Brief über geänderte Dosierungsempfehlungen: Die empfohlene Dosis beträgt 60 mg einmal täglich. Bei manchen Patienten mit unzureichender Linderung der Symptome kann eine höhere Dosis von 90 mg einmal täglich die Wirksamkeit verbessern.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

18.07.2016 PARACETAMOLHALTIGE ARZNEIMITTEL MIT MODIFIZIERTER FREISETZUNG: MASSNAHMEN ZUR RISIKOMINIMIERUNG UND SCHADENSREDUKTION BEI ÜBERDOSIERUNG

Das BfArM informiert über die Einleitung eines europäischen Risikobewertungsverfahrens nach Art. 31 der RL 2001/83/EG zu paracetamolhaltigen Arzneimitteln mit modifizierter Freisetzung. Standardverfahren zur Behandlung von Paracetamolüberdosierungen sind bei Überdosierungen mit diesen Arzneimitteln möglicherweise nicht geeignet. Paracetamolhaltige Arzneimittel mit modifizierter Freisetzung sind in Deutschland nicht zugelassen.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)



AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

18.07.2016 NOXAFIL® (POSACONAZOL): TABLETTEN UND SUSPENSION ZUM EINNEHMEN SIND NICHT AUSTAUSCHBAR

Die Firma MSD informiert in einem Rote-Hand-Brief zum Breitspektrum-Antimykotikum Noxafil®, dass Posaconazol-Tabletten und Posaconazol-Suspension zum Einnehmen ohne entsprechende Dosisanpassung nicht austauschbar sind. Ein Austausch der Suspension zum Einnehmen gegen die Tabletten oder umgekehrt kann zu unbeabsichtigter Über- bzw. Underdosierung führen und damit zum Risiko für schwerwiegende Arzneimittelnebenwirkungen oder zu mangelnder Wirksamkeit. Die verschreibenden Ärzte sollten die Darreichungsform von Posaconazol auf jeder Verschreibung genau festlegen und der Apotheker sollte sicherstellen, dass die korrekte Darreichungsform zum Einnehmen an den Patienten abgegeben wird.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

15.07.2016 ZYDELIG®: ZUR BEHANDLUNG VON CHRONISCHER LYMPHATISCHER LEUKÄMIE UND FOLLIKULÄREM LYMPHOM

Das BfArM informiert über die Empfehlungen des Ausschusses für Risikobewertung in der Pharmakovigilanz (PRAC) für Ärzte und Patienten zur sichereren Anwendung des Arzneimittels Zydelig®. Weitere Informationen sind auf Seite 28 dieser Ausgabe zu finden.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

14.07.2016 ETOPOPHOS® 100-/ 1000 MG (ETOPOSID): LIEFERENGPASS UND VORGEHENSWEISE BEI BESTELLUNGEN

Die Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA informiert über den Lieferengpass von Etopophos® 100-/1000 mg. Die Arzneimittel werden derzeit nur priorisiert für bestimmte Behandlungssituationen auf Basis der Empfehlungen der Fachgesellschaften ausgeliefert.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

14.07.2016 RETINOIDE: ÜBERPRÜFUNG DER EFFEKTIVITÄT DER SCHWANGERSCHAFTSVERHÜTUNGSMASSNAHMEN SOWIE DER WARNHINWEISE ZU NEUROPSYCHIATRISCHEN ERKRANKUNGEN

Das BfArM informiert über die Einleitung eines europäischen Risikobewertungsverfahrens zu Retinoiden. Die betroffenen Wirkstoffe werden oral oder auf der Haut zur Behandlung verschiedener Hauterkrankungen und bestimmter Krebserkrankungen angewendet. Im Risikobewertungsverfahren sollen die Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung und zur Verringerung des möglichen Risikos neuropsychiatrischer Erkrankungen wissenschaftlich neu bewertet werden.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

14.07.2016 ACITRETIN UND TERATOGENITÄT: AUSWEITUNG DES KONTRAZEPTIONSZEITRAUMES NACH THERAPIEENDE AUF DREI JAHRE

Das BfArM informiert darüber, dass im Ergebnis des europäischen PSUR-Worksharing-Verfahrens für den Wirkstoff Acitretin festgelegt wurde, dass der bisherige Zweijahres-Kontrazeptionszeitraum nach Therapieende nicht ausreichend ist und deshalb auf drei Jahre ausgeweitet werden muss. Weitere Informationen sind auf Seite 27 dieser Ausgabe zu finden.

[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