

# BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

**INHALT** Ausgabe 4 | Dezember 2016

## ARZNEIMITTEL IM BLICK

Weißdorn – neue Bewertung durch den Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel	03
Der wissenschaftliche Kenntnisstand zu Ginkgoblättern ( <i>Ginkgo biloba</i> L., folium) und Zubereitungen	06
Verdachtsfälle unerwünschter Reaktionen nach Checkpoint-Inhibitoren aus Deutschland	11
Kein Zusammenhang zwischen HPV-Impfung und dem Auftreten von multipler Sklerose	19

## PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Liefer- und Versorgungsengpässe bei Humanarzneimitteln Eine Übersicht über die Aktivitäten des BfArM	22
Lieferengpässe bei Impfstoffen – Meldungen, Gründe und Auswirkungen	30

## FORSCHUNG

Sicherheit für First-in-Man-Studien – In-vitro- und In-vivo-Forschung zur immunologischen Wirkung von TGN1412 und anderen monoklonalen Superagonisten	37
---	----

## NEUES IN KÜRZE

Meldungen aus BfArM und PEI	41
-----------------------------	----

## AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	44
--	----

### Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

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

### Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

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

### ZIEL

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

### MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

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



## IMPRESSUM

### HERAUSGEBER

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

### REDAKTION

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

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

### LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

### 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](mailto:presse@bfarm.de)

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

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

### NACHDRUCK

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

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

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

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

## AUFFORDERUNG ZUR MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN UNERWÜNSCHTER ARZNEIMITTELWIRKUNGEN ODER IMPFKOMPLIKATIONEN

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

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

Das Paul-Ehrlich-Institut ist im Bereich der Human-Arzneimittel zuständig für Impfstoffe, Sera (einschließlich monoklonaler Antikörper, Antikörperfragmente oder Fusionsproteine mit einem funktionellen Antikörperbestandteil), Blut-, Knochenmark- und 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](http://www.akdae.de), Arzneimittelkommission Zahnärzte – AKZ: [www.bzaek.de](http://www.bzaek.de) bzw. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker – AMK: [amk@arzneimittelkommission.de](mailto: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](http://www.bfarm.de/UAW-Meldebogen) [www.pei.de/meldeformulare-human](http://www.pei.de/meldeformulare-human)

## // Weißdorn – neue Bewertung durch den Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel //

J. WIESNER  
B. MERZ  
S. FLEMISCH  
F. DEGET  
W. KNÖSS

(BfArM)

Zubereitungen aus Weißdornblättern mit Blüten hatten in Deutschland eine wesentliche Anwendung in der Phytotherapie. Die Monografie der Kommission E<sup>1</sup> sah eine Anwendung bei nachlassender Leistungsfähigkeit des Herzens entsprechend Stadium II nach NYHA (New York Heart Association) vor. Aufgrund neuer Daten aus klinischen Studien und der Neubewertung durch den Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel (HMPC) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) entspricht diese Anwendung nicht mehr dem aktuellen Kenntnisstand. Die Monografie des HMPC<sup>2</sup> sieht nunmehr lediglich eine traditionelle Anwendung in recht allgemein formulierten Anwendungsgebieten vor.

### GESETZLICHE GRUNDLAGEN

Im Jahr 2004 wurde mit der Europäischen Richtlinie 2004/24/EG<sup>3</sup> die gesetzliche Rahmenbedingung geschaffen, um sogenannte traditionelle pflanzliche Arzneimittel mittels eines Registrierungsverfahrens in den Verkehr bringen zu können. Die Richtlinie wurde in den folgenden Jahren in allen nationalen Gesetzen implementiert. Sie dient dazu, die bis dahin sehr unterschiedlichen regulatorischen Rahmenbedingungen für traditionelle pflanzliche Arzneimittel zu harmonisieren, gemeinsame Bewertungsmaßstäbe zu entwickeln und auch eine Option zu eröffnen, solche langjährig angewandten pflanzlichen Arzneimittel im Markt belassen zu können, für die keine dem Stand der Wissenschaft entsprechenden Nachweise zur Wirksamkeit vorliegen.

Gleichzeitig wurde auch ein Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel (Committee on Herbal Medicinal Products, HMPC) als eines von inzwischen sieben wissenschaftlichen Komitees bei der EMA eingerichtet. Die wichtigste Aufgabe des HMPC ist die Etablierung harmonisierter Standards zur Bewertung pflanzlicher Substanzen und Zubereitungen. Diese Standards werden in Monografien oder auch Listenpositionen festgelegt, die mit Angaben zur Wirksamkeit und Sicherheit eine Grundlage für die Bewertung und Kennzeichnung in nationalen und europäischen Verfahren bilden.

In den Monografien wird pflanzlichen Substanzen und Zubereitungen ein sogenannter well-established use (allgemeine medizinische Verwendung) oder ein traditional use (traditionelle Verwendung) zugeordnet. Der well-established use und eine daraus resultierende Zulassung basieren auf einer zehnjährigen anerkannten Nutzung als Arzneimittel in der Europäischen Union.<sup>4</sup> Die wesentlichen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit müssen bibliografisch vorliegen, kohärent und auch mit einem gewissen Grad an Anwendung verbunden sein. Beim traditional use basiert die Registrierung auf einer mindestens 30 Jahre langen



5 April 2016  
EMA/HMPC/159075/2014  
Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)

European Union herbal monograph on *Crataegus* spp.,  
folium cum flore  
Final

Discussion in Working Party on European Union monographs and European Union list (MLWP)	March 2014 May 2014 July 2014
Adopted by Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) for release for consultation	30 September 2014
End of consultation (deadline for comments).	15 January 2015
Rediscussion in MLWP	March 2015 September 2015 November 2015
Adoption by HMPC	5 April 2016

<b>Keywords</b>	Herbal medicinal products; HMPC; European Union herbal monographs; traditional use; <i>Crataegus</i> spp., folium cum flore; <i>Crataegi</i> folium cum flore; hawthorn leaf and flower
-----------------	---

<p>BG (bulgarski): Глог, лист и цвят CS (čeština): hlohový list s květem DA (dansk): Hvidtjørn blad og blomst DE (Deutsch): Weißdornblätter mit Blüten EL (elliniká): φύλλο και άνθος κραταίγου EN (English): hawthorn leaf and flower ES (español): Espino blanco, hoja y flor de ET (eesti keel): viirpuulehed koos õitega FI (suomi): orapihlaja, lehti ja kukka FR (français): Aubépine (sommité fleurie d') HR (hrvatska): glogov list sa cvjetom HU (magyar): galagonya virágos hajtásveg IT (italiano): Biancospino foglia e fiore</p>	<p>LT (lietuvių kalba): Gudobelių lapai su žiedais LV (latviešu valoda): Vilkābeļu lapas ar ziediem MT (Malti): Werqa u Fjura taż-Żagħrun / ta' l-Anżalor NL (Nederlands): Meidoorn PL (polski): Kwiatostan glogu PT (português): Pirliteiro, folha e flor RO (română): frunză și floare de păducel SK (slovenčina): List hlohů s kvetom SL (slovenščina): list in cvet gloga SV (svenska): Hagtorn, blad och blomma IS (islienska): NO (norsk): Hagtornblad og -blomst</p>
---	---

30 Churchill Place • Canary Wharf • London E14 5EU • United Kingdom  
Telephone: +44 (0)20 3660 6000 Facsimile: +44 (0)20 3660 5555  
Send a question via our website [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)

An agency of the European Union

© European Medicines Agency, 2016. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

**Abbildung:**  
Ausschnitt aus der Monografie des HMPC zu Weißdornblättern mit Blüten

medizinischen Verwendung, aus der die Sicherheit und eine Plausibilität der Wirksamkeit abgeleitet werden. Für den traditional use gibt es einige Einschränkungen, um auf jeden Fall die sichere Anwendung der traditionellen pflanzlichen Arzneimittel zu gewährleisten. Die Möglichkeit einer traditionellen Registrierung besteht nur für orale, inhalative oder externe Anwendungen. Zudem dürfen die Indikationen keine Diagnose, Verschreibung oder Kontrolle durch einen Arzt erfordern.

Der Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel (HMPC) besteht aktuell aus 33 Mitgliedern, jeweils einem Delegierten aus jedem Mitgliedstaat der Europäischen Union sowie aus fünf kooptierten Mitgliedern, die zusätzliche fachliche Expertise einbringen (z. B. Pädiatrie, Toxikologie, Allgemeinmedizin, Pharmakologie). Die Erstellung von Monografien basiert auf der Bewertung aller öffentlich verfügbaren Daten sowie der Informationen aus den Zulassungsbehörden der Mitgliedstaaten. Entsprechend den in Leitlinien und Verfahrensvorgaben festgelegten Grundsätzen wird ein Entwurf einer Monografie erstellt, der nach Annahme durch den HMPC zusammen mit dem Bewertungsbericht und einer Liste von Referenzen zur Kommentierung veröffentlicht wird. Nach Diskussion der Kommentare wird eine Entscheidung über eine finale Annahme der Monografie getroffen. Abweichende Meinungen werden veröffentlicht. Alle vom HMPC verabschiedeten Dokumente sowie auch Tagesordnungen der Sitzungen, Berichte und Protokolle sind online auf den Webseiten der EMA einsehbar.<sup>5</sup>

Die Monografien des HMPC sind Grundlage für Entscheidungen des BfArM bei Anträgen auf Zulassung oder Registrierung pflanzlicher und traditioneller pflanzlicher Arzneimittel oder bei Folgeverfahren. Durch die Neubewertungen wurde für eine Reihe von pflanzlichen Substanzen festgestellt, dass die vorliegenden Daten nur einen traditional use ermöglichen. Dies kann von der bisherigen Bewertung abweichen, die auf den während der Nachzulassung in Deutschland erstellten Monografien der Kommission E beruhte. In der Vergangenheit war bei einem Bezug auf eine Monografie der Kommission E eine Zulassung als pflanzliches Arzneimittel möglich. Daraus resultiert eine gewisse Heterogenität des Marktes, da die bisherigen Zulassungen einen Bestandsschutz haben, es sei denn, es sind besondere Risiken abzuleiten.

### NEUBEWERTUNG ZU WEISSDORN

Ein solcher kritischer Fall resultiert aus dem aktuellen Kenntnisstand zu „Weißdornblätter mit Blüten“ und deren Zubereitungen, der in der entsprechenden HMPC-Monografie „European Union herbal monograph on *Crataegus* spp., folium cum flore“ aufbereitet wurde. Die von der Kommission E vorgesehene Indikation „nachlassende Leistungsfähigkeit des Herzens entsprechend Stadium II nach NYHA“ entspricht nicht mehr dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis.<sup>6</sup> Nach den aktuellen Bewertungskriterien<sup>7</sup> genügt das vorliegende Erkenntnismaterial nicht mehr den Anforderungen an den Wirksamkeitsbeleg für eine Monotherapie in diesem Anwendungsgebiet. Darüber hinaus liegt die sogenannte Spice-Studie (Survival and Prognosis: Investigation of *Crataegus* Extract WS 1442)<sup>8</sup> vor, die gezeigt hat, dass auch bei Add-on-Anwendung zur etablierten Therapie bei Herzinsuffizienz<sup>9</sup> keine ausreichende therapeutische Wirkung nachweisbar war. Auch wenn mit der Einnahme von Weißdornblättern mit Blüten und deren Zubereitungen nach dem aktuellen Kenntnisstand kein besonderes stoffliches Risiko verbunden ist, besteht bei der bisherigen Indikation das Risiko einer Fehlbehandlung bei einer Erkrankung, die einer klaren Diagnosestellung und Therapie bedarf. Entsprechend wird aktuell geprüft, welche rechtlichen Möglichkeiten bestehen, um dieser besonderen Konstellation gerecht zu werden.

Die Monografie des HMPC sieht für Weißdornblätter mit Blüten keinen well-established use mehr vor. Sie enthält lediglich zwei mögliche Anwendungsgebiete für einen traditional use mit einer Zuordnung zu folgenden Zubereitungen, die in der Monografie noch näher spezifiziert sind:

**REFERENZEN**

1. Monografie der Kommission E zu *Crataegi cum flore*, BAnz Nr. 133 vom 19.07.1994

2. European Union herbal monograph on *Crataegus ssp.*, folium cum flore. 05.04.2016, EMA/HMPC/159075/2014

3. Richtlinie 2004/24/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004

4. Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001

5. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

6. EMA: Assessment report on *Crataegus ssp.*, folium cum flore. 28.01.2014, 05.04.2016, EMA/HMPC/159076/2014

7. EMA: Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of Community herbal monographs for well-established and of Community herbal monographs/entries to the Community list for traditional herbal medicinal products/substances/preparations. 12 July 2016, EMEA/HMPC/104613/2005

8. Holubarsch CJ et al.: The efficacy and safety of *Crataegus* extract WS 1442 in patients with heart failure: The SPICE trial. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:1255-1263

9. European Society of Cardiology: Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2012;33:1787-1847

- zerkleinerte oder gepulverte pflanzliche Substanz
- wässrige, methanolische und ethanolische Trockenextrakte
- ethanolische Flüssigextrakte
- Presssaft

Die Monografie bezieht sich lediglich auf die genau spezifizierten Zubereitungen in Verbindung mit den aufgeführten Angaben zu den Anwendungsgebieten, zur Dosierung und den weiteren Erfordernissen an die Kennzeichnung.

Die Anwendungsgebiete lauten im Originaltext der HMPC-Monografie:

**Indication 1)**

Traditional herbal medicinal product used to relieve symptoms of temporary nervous cardiac complaints (e.g. palpitations, perceived extra heart beat due to mild anxiety) after serious conditions have been excluded by a medical doctor.

The product is a traditional herbal medicinal product for use in specified indications exclusively based upon long-standing use.

**Indication 2)**

Traditional herbal medicinal product for relief of mild symptoms of mental stress and to aid sleep.

The product is a traditional herbal medicinal product for use in specified indications exclusively based upon long-standing use.

Die Anwendungsgebiete der HMPC-Monografie basieren auf traditionellen Anwendungen in Frankreich und Spanien und sind ein Kompromiss nach langjähriger Diskussion. Diese Formulierungen entsprechen jedoch nur begrenzt der traditionellen Anwendung in Deutschland. Die bisherigen Monografien des HMPC haben gezeigt, dass die Mehrzahl der Mitgliedstaaten der Europäischen Union Anwendungsgebiete im Bereich des Herz-Kreislauf-Systems als nicht geeignet für traditionelle pflanzliche Arzneimittel erachten, da eine medizinische Diagnose und Überwachung erforderlich sind. Aufgrund der langjährigen Tradition in Deutschland und Österreich werden in diesen beiden Ländern durchaus Registrierungen erteilt, z. B. mit Anwendungsgebieten wie „traditionelles pflanzliches Arzneimittel zur Unterstützung der Herz-Kreislauf-Funktion. Die Anwendung beruht ausschließlich auf langjähriger Erfahrung“.

**FAZIT**

Die Neubewertung von Zubereitungen aus Weißdornblättern mit Blüten durch den HMPC ist von großer Bedeutung, da die nicht mehr aktuelle Indikation der Monografie der Kommission E zu Fehlbehandlungen führen kann. Dazu ist wichtig, dass die Neubewertung in Lehrbücher und in die Ausbildung in Pharmazie und Medizin eingeht, aber auch allgemein bekannt wird. Das BfArM wird in allen Verfahren die neue Bewertung unter Berücksichtigung der geltenden Bestimmungen so weit wie möglich umsetzen.

## // Der wissenschaftliche Kenntnisstand zu Ginkgoblättern (*Ginkgo biloba* L., folium) und Zubereitungen //

B. MERZ  
S. FLEMISCH  
J. WIESNER  
W. KNÖSS  
(BfArM)

**Zubereitungen aus Ginkgoblättern werden seit Langem in Deutschland zur symptomatischen Behandlung von hirnganisch bedingten Leistungsstörungen im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes bei dementiellem Syndrom, zur Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit und bei Schwindel und Tinnitus vaskulärer und involutiver Genese angewendet.<sup>1</sup> Die durch den Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel bei der Europäischen Arzneimittelagentur durchgeführte Bewertung des wissenschaftlichen Erkenntnismaterials<sup>2</sup> befürwortet weder die Anwendung bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit noch bei Schwindel oder Tinnitus.**

Im Jahr 1976 wurde das deutsche Arzneimittelgesetz (AMG) verabschiedet, das die Einrichtung von Kommissionen vorsah, die nach Bewertung des wissenschaftlichen Erkenntnismaterials Monografien zu bestimmten arzneilich verwendeten Zubereitungen erstellen. Diese fassten die wesentlichen Ergebnisse der Bewertung mit Bezug auf die medizinische Anwendung der Zubereitungen zusammen. Für die pflanzlichen Arzneimittel übernahm die Kommission E. Die Monografie der Kommission E zu Trockenextrakt (35–67:1) aus *Ginkgo-biloba*-Blättern, ausgezogen mit Aceton-Wasser, wurde im Bundesanzeiger Nr. 133 vom 19.07.1994 veröffentlicht. Nach damaligen Bewertungsmaßstäben wurde die Wirksamkeit der beschriebenen Zubereitung zur symptomatischen Behandlung von hirnganisch bedingten Leistungsstörungen im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes bei dementiellem Syndrom, zur Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit und bei Schwindel und Tinnitus vaskulärer und involutiver Genese als belegt angesehen. Diesen Anwendungsgebieten wurde die allgemeine medizinische Verwendung zuerkannt.

Mit Bezug auf diese Monografie der Kommission E konnten auch Anträge für eine neue Zulassung als Arzneimittel gestellt und positiv bewertet werden.

In den folgenden Jahren wurde das deutsche Arzneimittelgesetz an die Gesetzgebung der Europäischen Union angepasst. Die Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 06.11.2001 gibt sowohl die Vorschriften zur Prüfung eines Arzneimittels als auch die Voraussetzungen

für die Anerkennung einer allgemeinen medizinischen Verwendung vor. Die Möglichkeit der Registrierung als traditionelles pflanzliches Arzneimittel wurde implementiert. Damit können pflanzliche Zubereitungen mit einer nachgewiesenen 30-jährigen medizinischen Verwendung und Unbedenklichkeit einen Marktzugang als registrierte traditionelle pflanzliche Arzneimittel erhalten, obwohl ein ausreichender Nachweis der Wirksamkeit mittels klinischer Studien fehlt. Schon im Jahr 1994 war beschlossen worden, die Erstellung der Monografien durch die Kommissionen in Deutschland nicht mehr



Quelle: Prof. Dr. Werner Knöss, BfArM

fortzusetzen. Die bereits veröffentlichten Monografien wurden nicht mehr aktualisiert und somit nicht mehr an die veränderten Gegebenheiten angepasst. Mit der Richtlinie 2004/24 EG wurde für die EU die Erstellung von Monografien für pflanzliche Stoffe und Zubereitungen durch den Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel (HMPC, Committee on Herbal Medicinal Products) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eingeführt.

### DEMENZ

Die Übersetzung des Begriffs „Demenz“ aus dem Lateinischen bedeutet „weg vom Geist“ bzw. „ohne Geist“ und beschreibt damit das wesentliche Merkmal, nämlich den Verlust der geistigen Leistungsfähigkeiten.<sup>3</sup>

Die ICD-10-GM Version 2017<sup>4</sup> definiert die Demenz wie folgt: „Demenz (F00-F03) ist ein Syndrom als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache und Urteilsvermögen. Das Bewusstsein ist nicht getrübt. Die kognitiven Beeinträchtigungen werden gewöhnlich von Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation begleitet, gelegentlich treten diese auch eher auf. Dieses Syndrom kommt bei Alzheimer-Krankheit, bei zerebrovaskulären Störungen und bei anderen Zustandsbildern vor, die primär oder sekundär das Gehirn betreffen.“

Demenzerkrankungen sind geprägt durch den zunehmenden Abbau und Verlust kognitiver Funktionen und Alltagskompetenzen. Es kommt u. a. zu Beeinträchtigungen der zeitlich-örtlichen Orientierung, der Kommunikationsfähigkeit, der autobiografischen Identität und von Persönlichkeitsmerkmalen. Häufig ist das schwere Stadium der Demenz durch vollständige Hilflosigkeit und Abhängigkeit von externer Unterstützung charakterisiert. Demenzerkrankte haben zusätzlich ein erhöhtes Morbiditätsrisiko für andere Erkrankungen und eine verkürzte Lebenserwartung. Aufgrund dieser Charakteristik sind Demenzen als schwere Erkrankungen zu verstehen, die in hohem Maße mit Ängsten bezüglich der Erkrankung bei Betroffenen und Angehörigen assoziiert sind.<sup>5</sup>

Die Ursachen der Demenz sind unterschiedlich. Ca. 90 Prozent aller Demenzen werden durch Erkrankungen des Gehirns hervorgerufen, von denen wiederum die Alzheimer-Krankheit die häufigste und für rund zwei Drittel aller Demenzerkrankungen verantwortlich ist.<sup>3</sup>

Bis zu 1,6 Millionen Menschen sind in Deutschland an Demenz erkrankt.<sup>3</sup> Mit zunehmendem Alter steigt die Wahrscheinlichkeit, dass eine Demenz auftritt. So geht man davon aus, dass von den 60-Jährigen nur jeder Hundertste, von den 80-Jährigen dagegen jeder Sechste betroffen ist.<sup>6</sup> Aufgrund der demografischen Veränderungen nehmen Demenzerkrankungen daher immer mehr zu und werden zu einer gesamtgesellschaftlichen Herausforderung.

### DIE NEUE HMPC-MONOGRAFIE ZU GINKGOBLÄTTERN

Die HMPC-Monografie wurde von 2012 bis Januar 2015 erarbeitet. Sie erkennt für Arzneimittel, die einen quantifizierten Trockenextrakt (35–67:1) aus Ginkgo-biloba-Blättern,<sup>7</sup> ausgezogen mit Aceton-Wasser, enthalten, die allgemeine medizinische Verwendung in der Indikation „zur Verbesserung einer altersbedingten kognitiven Beeinträchtigung und der Lebensqualität bei leichter Demenz (for the improvement of [age-associated] cognitive impairment and of quality of life in mild dementia)“ an. Die gewählte Formulierung spiegelt die zugrunde liegenden Daten sowie die bekannte Nutzung in Deutschland wider. Diese Entscheidung beruht auf den unten dargestellten Daten.<sup>8</sup>

## Pharmakologie

Hauptinhaltsstoffe des Extraktes sind Terpenlaktone (Ginkgolide A, B und C sowie Bilobalid) und Flavonoide. Es ist jedoch unklar, welche Substanzen in welcher Weise biologisch aktiv sind. Entsprechend dem Grundprinzip der Phytotherapie gilt die Gesamtheit der Inhaltsstoffe als Wirkprinzip.

In humanpharmakologischen Studien konnte eine erhöhte Wachsamkeit im Elektroenzephalogramm (EEG) bei älteren Patienten (57 bis 77 Jahre) und eine Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes nachgewiesen werden.

## Klinische Wirksamkeit

Die Beurteilung des Erkenntnismaterials war dadurch erschwert, dass viele der klinischen Wirksamkeits- und Sicherheitsstudien in den späten 80er- und frühen 90er-Jahren nach den entsprechenden wissenschaftlichen Standards dieser Zeit durchgeführt worden sind. Die eingeschlossene Studienpopulation war ungenügend beschrieben, unterschiedlichste Diagnosen wurden erfasst. Geeignete Mittel, um zwischen den verschiedenen Demenzformen und -schweregraden zu differenzieren, gab es nicht.

Die Wirksamkeit von Ginkgoblätter-Trockenextrakt enthaltenden Arzneimitteln im Sinn einer Verbesserung der kognitiven Beeinträchtigung und der Lebensqualität bei leichter Demenz wurde auch in einigen klinischen Studien neueren Datums untersucht. Die wichtigsten dieser Studien wurden mit Patienten ab einem Alter von 50 Jahren durchgeführt. So kommt das IQWiG<sup>9</sup> unter Einschluss von sechs randomisierten kontrollierten Studien zu dem Schluss, dass es für das Therapieziel „Aktivitäten des täglichen Lebens“ einen Beleg für einen Nutzen des Ginkgo-biloba-Extraktes bei Verwendung einer Dosis von 240 mg täglich gibt. Für die Therapieziele „kognitive Fähigkeiten“ und „allgemeine psychopathologische Symptome“ sowie für das angehörigerelevante Therapieziel „Lebensqualität der (betreuenden) Angehörigen“ gibt es einen Hinweis auf einen Nutzen. Der Nutzen basiert allerdings ebenfalls auf relativ heterogenen Studien ohne die Möglichkeit, eine metaanalytisch geschätzte Effektstärke zu berechnen. Es gibt darüber hinaus einen Hinweis, dass dieser Nutzen vor allem bei Demenzkranken mit begleitenden psychopathologischen Symptomen vorhanden ist.

Seit der IQWiG-Bewertung wurden weitere randomisierte kontrollierte Studien zu *Ginkgo biloba* durchgeführt und bei der Bewertung durch den HMPC berücksichtigt. Zum Beispiel in einer Studie von Ihl et al. (2011)<sup>10</sup> wurden 410 Patienten mit leichter bis mittelschwerer wahrscheinlicher oder möglicher Alzheimer-Demenz, gemischter Demenz oder vaskulärer Demenz eingeschlossen, die zusätzlich Verhaltenssymptome aufwiesen (außer psychotischen Symptomen). Die placebokontrollierte Behandlung mit Ginkgoblätter-Trockenextrakt erfolgte über 24 Wochen. Es zeigte sich eine signifikante Überlegenheit beim Syndrom-Kurztest (SKT) als kognitivem Endpunkt und dem „neuropsychiatrischen Inventar“ (NPI) sowie weiteren sekundären Endpunkten.

Die Bewertung der Studienergebnisse durch den HMPC führte – unter Berücksichtigung der Komplexität des Erkrankungsbildes und vor allem der langjährigen bisherigen Verwendung von Ginkgoblättern in der Phytotherapie – zu einer Mehrheitsentscheidung für eine Monografie mit dem Anwendungsgebiet „zur Verbesserung einer altersbedingten kognitiven Beeinträchtigung und der Lebensqualität bei leichter Demenz“.

Das vorhandene wissenschaftliche Erkenntnismaterial wurde auch mit Bezug auf die in der Monografie der Kommission E aufgeführten Indikationen „Tinnitus“ und „periphere arterielle Verschlusskrankheit“ bewertet. Dabei fanden sich verschiedene Mängel wie zu kleine und nicht ausreichend definierte Studi-

enpopulationen. Die Studienergebnisse waren inkonsistent bzw. zeigten keine Signifikanz. Ein Wirksamkeitsnachweis für diese Anwendungsgebiete konnte daraus nicht abgeleitet werden.

### Klinische Sicherheit

Hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen gab es in den Studien keine signifikanten Unterschiede zu Placebo. Gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen und allergische Hautreaktionen werden als mögliche Nebenwirkungen in Einzelfallberichten, Studien- und Pharmakovigilanzdaten genannt. In einzelnen Fällen wird ein Zusammenhang mit unerwartet auftretenden Blutungen während der Anwendung von Ginkgoblätter-Trockenextrakt enthaltenden Arzneimitteln vermutet. Die Bewertung dieser Fallberichte ist erschwert durch die unterschiedliche Qualität der Meldungen, fehlende Angaben zur Art des verwendeten Extraktes und zu weiteren Risikofaktoren wie z. B. Alter der Patienten und zusätzliche Einnahme anderer Medikamente. Ganz ausgeschlossen werden kann ein möglicher Zusammenhang nicht, da pharmakologisch ein Einfluss auf die Fließeigenschaften des Blutes gezeigt werden konnte.

In einer Reihe klinischer Interaktionsstudien wurden Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen und Effekte auf den Membrantransporter P-Glykoprotein sowie die Cytochrom-P450-Enzyme mit Einfluss auf die Verstoffwechslung von Arzneimitteln gezeigt.

<b>Gegenanzeigen</b>	Überempfindlichkeit gegenüber <i>Ginkgo biloba</i> Schwangerschaft wegen möglicher Erhöhung der Blutungsbereitschaft
<b>Wechselwirkungen</b>	blutgerinnungshemmende Arzneimittel Dabigatran Nifedipin Efavirenz
<b>Nebenwirkungen</b> Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Erkrankungen des Nervensystems Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes Erkrankungen des Immunsystems Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Blutung an einzelnen Organen wie Augen, Nase, Gehirn, Magen-Darm-Trakt: Häufigkeit unbekannt Kopfschmerzen: sehr häufig; Schwindel: häufig Durchfall, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen: häufig Überempfindlichkeitsreaktionen (allergischer Schock): Häufigkeit unbekannt allergische Hautreaktionen (Erythem, Ödem, Juckreiz und Ausschlag): Häufigkeit unbekannt

## Traditionelle Verwendung

Für Ginkgoblätterpulver wird in der HMPC-Monografie eine europäische Tradition für die Verwendung zur Linderung von Schweregefühl in den Beinen, Kältegefühl in Händen und Füßen aufgrund von leichten Durchblutungsstörungen bestätigt. Diese Anwendung darf erst erfolgen, wenn schwere Erkrankungen durch einen Arzt ausgeschlossen wurden.

### FAZIT

Zurzeit (Stand 06.10.2016) befinden sich 115 verkehrsfähige zugelassene Arzneimittel mit Zubereitungen aus Ginkgoblättern auf dem deutschen Arzneimittelmarkt. Der Markt für Zubereitungen aus Ginkgoblättern ist mit Bezug auf die Anwendungsgebiete inhomogen, da viele Zulassungen bereits vor Erstellung der HMPC-Monografie erteilt wurden und nach der aktuellen Gesetzgebung bestehen bleiben. Für neue Anträge auf Zulassung oder Registrierung sind die Monografien des HMPC die maßgebliche Grundlage.

Bei der medizinischen Verwendung sowie der Aus- und Weiterbildung in den Heilberufen sollte jedoch die Bewertung durch den HMPC beachtet werden. Für die in der alten Monografie der Kommission E aufgeführten Indikationen „Tinnitus“ und „periphere arterielle Verschlusskrankheit“ konnte das vorhandene wissenschaftliche Erkenntnismaterial keinen ausreichenden Wirksamkeitsbeleg erbringen. Bei einer derartigen Anwendung sind in besonderem Maße die möglichen Risiken zu berücksichtigen.

### REFERENZEN

1. Monografie der Kommission E zu Trockenextrakt (35 – 67:1) aus Ginkgo-biloba-Blättern, ausgezogen mit Aceton-Wasser, BAnz Nr. 133 vom 19.07.1994
2. European Union herbal monograph on Ginkgo biloba L., folium (EMA/HMPC/321097/2012, 28.01.2015)
3. [www.bmg.bund.de/themen/pflege/demenz.html](http://www.bmg.bund.de/themen/pflege/demenz.html)
4. ICD-10-GM Version 2017: Internationale statistische Klassifikation der Krankheit und verwandter Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Version 2017; [www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefas-sungen/htmlgm2017/index.htm](http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefas-sungen/htmlgm2017/index.htm)
5. S3-Leitlinie „Demenz“ (Januar 2016) AWMF-Register-Nr: 038-013
6. Demenz. Das Wichtigste. Ratgeber für Angehörige und Profis. Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V., Berlin; [www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/broschueren/das\\_wichtigste\\_ue-ber\\_alzheimer\\_und\\_demenzen.pdf](http://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/broschueren/das_wichtigste_ue-ber_alzheimer_und_demenzen.pdf)
7. Europäisches Arzneibuch 8.0/1827 Quantifizierter, raffinierter Ginkgo-extrakt
8. Assessment report on Ginkgo biloba L., folium (EMA/HMPC/321095/2012, 28.01.2014)
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Hrsg.): Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz. Abschlussbericht A05-19B (Version 1.0, Stand: 29.9.2008). Köln, IQWiG 2008
10. Ihl R et al.: Efficacy and safety of a once-daily formulation of Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia with neuropsychiatric features: a randomized controlled trial. Int J Geriatr Psychiatry. 2011;26:1186-1194

## // Verdachtsfälle unerwünschter Reaktionen nach Checkpoint-Inhibitoren aus Deutschland //

L. HEYMANS  
D. MENTZER  
B. KELLER-STANISLAWSKI  
(PEI)

**Checkpoint-Inhibitoren gelten als neuer vielversprechender Therapieansatz in der Krebstherapie. Diese monoklonalen Antikörper greifen an den sogenannten Immun-Checkpoints in die Steuerung der Immunantwort gegen bösartige Tumoren ein. Aufgrund ihres Wirkmechanismus haben Checkpoint-Inhibitoren ein anderes Nebenwirkungsprofil als bisherige alternative Therapien. In diesem Artikel werden die dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen aus Deutschland zusammengefasst dargestellt.**

### HINTERGRUND

Immun-Checkpoints sind Schaltstellen im Immunsystem. Sie sorgen für das Abschalten einer laufenden Immunantwort und sind daher wichtig, um Autoimmunreaktionen zu verhindern, bei der sich T-Lymphozyten gegen das eigene Gewebe richten. Bösartige Tumorzellen nutzen die Checkpoints, um die gegen sie gerichtete Immunabwehr durch T-Lymphozyten außer Kraft zu setzen. Um dies zu verhindern, werden Checkpoint-Inhibitoren eingesetzt: Sie verhindern, dass die Tumorzellen das Immunsystem abschalten. Dadurch werden die Immunzellen wieder aktiv und attackieren den Tumor. Zielstrukturen (Targets) der monoklonalen Antikörper sind das zytotoxische T-Lymphozyten-assoziierte Antigen 4 (CTLA-4) und der Immun-Checkpoint PD-1 (programmed death 1, programmierter [Zell-]Tod).

### ANWENDUNGSGEBIETE DER CHECKPOINT-INHIBITOREN

Derzeit sind drei Checkpoint-Inhibitoren innerhalb der Europäischen Union zugelassen: Der erste Vertreter dieser neuen Immuntherapie ist der CTLA-4-Hemmer Ipilimumab (Yervoy®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen. Yervoy® ist seit 2011 in der Europäischen Union verfügbar.

Seit Sommer 2015 ist Nivolumab (Opdivo®) zugelassen. Nivolumab ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms, zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie, zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie und zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) nach autologer Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert. Die Kombination einer Nivolumab (anti-PD-1)- und Ipilimumab (anti-CTLA-4)-vermittelten Hemmung führt zu einer verbesserten Anti-Tumor-Aktivität beim metastasierten Melanom.

Ebenfalls seit Sommer 2015 kann der PD-1-Hemmer Pembrolizumab (Keytruda®) eingesetzt werden. Pembrolizumab ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms und zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.

### NEBENWIRKUNGSPROFIL

Das Nebenwirkungsprofil (UAW, unerwünschte Arzneimittelwirkung) dieser neuen Immuntherapien unterscheidet sich vom bekannten Profil der bislang üblichen Therapien durch überschießende Immunreaktionen. Neben häufigen Symptomen wie Fieber, Hautbeschwerden mit Ausschlag, Schwellungen und Juckreiz werden Entzündungen des Darms, der Leber, der Hirnanhangsdrüse, der Nieren und der Lunge beobachtet. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen verbessern sich oder verschwinden bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement, einschließlich Einleitung einer Kortikosteroidbehandlung und Behandlungsmodifikationen. Das Nebenwirkungsmanagement ist detailliert in den jeweiligen Fachinformationen dargestellt, die u. a. auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eingesehen werden können.<sup>1</sup> Sehr schwere Nebenwirkungen können lebensbedrohlich sein und zum Abbruch der Therapie führen.

Bei Anwendung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden im Rahmen klinischer Prüfungen häufiger immunvermittelte Nebenwirkungen beobachtet als bei der Nivolumab-Monotherapie. Bei der Kombinationstherapie wurden auch kardiale Nebenwirkungen und Lungenembolien berichtet. Laut Fachinformation sollten Patienten fortlaufend auf kardiale und pulmonale Nebenwirkungen hin überwacht werden. Zudem sollte vor und regelmäßig während der Behandlung auf klinische Anzeichen und Laborwertabweichungen geachtet werden, die Störungen des Elektrolythaushalts oder Dehydratation erkennen lassen. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss bei lebensbedrohlichen oder schweren wiederauftretenden kardialen und pulmonalen Nebenwirkungen abgesetzt werden. Patienten sollten engmaschig überwacht werden (mindestens bis zu fünf Monate nach der letzten Dosis), da Nebenwirkungen unter Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab jederzeit während oder nach der Behandlung auftreten können.

### ÜBERSICHT DER MELDUNGEN ZU VERDACHTSFÄLLEN VON NEBENWIRKUNGEN NACH CHECKPOINT-INHIBITOREN

Das PEI fasst im Folgenden Meldungen zu den drei zugelassenen Checkpoint-Inhibitoren aus Deutschland seit Zulassung des jeweiligen Produktes bis zum 30.09.2016 zusammen. Dabei ist zu beachten, dass die Spontanerfassung von Nebenwirkungsverdachtsfällen keine Aussagen über die Häufigkeit von Nebenwirkungen zulässt. Aufgrund von Spontanmeldungen ist es insbesondere bei schwerkranken Patienten mit symptomatischer und/oder begleitender Therapie nur eingeschränkt möglich, die Kausalität zu beurteilen. Auch lassen die Daten keinen direkten Vergleich des Risikoprofils der Substanzen untereinander zu, da die Exposition (die Anzahl behandelter Patienten) unterschiedlich ist und die Meldefreudigkeit von Ärzten und Apothekern bei den drei Substanzen variieren kann. Meldungen aus der Spontanerfassung sind besonders bedeutsam zur Detektion neuer potenzieller Risikosignale.

Insgesamt wurden dem PEI 956 Einzelfallberichte von Nebenwirkungsverdachtsfällen zu den drei Checkpoint-Inhibitoren aus Deutschland gemeldet, davon bezogen sich 423 Meldungen auf die Therapie mit Ipilimumab, 346 auf Nivolumab, 147 auf Pembrolizumab und 40 Meldungen auf die Kombinationstherapie zwischen PD-1- und CTLA-4-Inhibitoren. Die Fallberichte schließen teilweise mehrere unerwünschte Reaktionen bei demselben Patienten ein.

In 276 Verdachtsfallberichten (28,8% aller Fallmeldungen) wurde über eine Progression bzw. eine Verschlechterung der Grunderkrankung berichtet (Tabelle 1, Seiten 13–15). In 93 Meldungen (9,7% aller Einzelfallmeldungen) wurde ein tödlicher Verlauf berichtet, wobei der prozentuale Anteil der Fallmeldungen mit tödlichem Ausgang bei allen drei Checkpoint-Inhibitoren ähnlich hoch war. Mehrheitlich wurde das Fortschreiten der malignen Erkrankung als Todesursache (n=35 Fälle; 38,5%) berichtet.

Nebenwirkung/ unerwünschtes Ereignis (UE)	Ipilimumab (Yervoy®) n=423 Patienten n=560 UE	Nivolumab (Opdivo®) n=346 Patienten n=520 UE	Pembrolizumab (Keytruda®) n=149 Patienten n=230 UE	Ipilimumab/ Nivolumab n=31 Patienten n=43 UE	Ipilimumab/ Pembrolizumab n=9 Patienten n=15 UE
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>					
Hepatitis	17 (3,0%)	16 (3,1%)	10 (4,3%)	4 (9,3%)	1 (6,7%)
Transaminasenerhöhung/ anormaler Leberfunktions- test/Lebertoxizität	10 (1,8%)	5 (1,0%)	7 (3,0%)		
Leberversagen	3 (0,5%)	4 (0,8%)	1 (0,4%)		
Hepatomegalie	3 (0,5%)				
Ikterus/Bilirubin erhöht	2 (0,4%)	1 (0,2%)			
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>					
Diarrhö	38 (6,8%)	13 (2,5%)	5 (2,2%)	3 (7,0%)	
Kolitis/Enterokolitis	82 (14,6%)	12 (2,3%)	4 (1,7%)	4 (9,3%)	1 (6,7%)
Kolitis/Enterokolitis mit Perforation	10 (1,8%)				
Darmperforation	4 (0,7%)				
Pankreatitis	1 (0,2%)	7 (1,4%)	5 (2,2%)		
Kolitis ulcerosa	4 (0,7%)				
gastrointestinale Blutung/Hämatemesis	2 (0,4%)	3 (0,6%)	2 (0,9%)		
Erbrechen	3 (0,5%)	2 (0,4%)	6 (0,9%)		
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>					
Exanthem	10 (1,8%)	9 (1,7%)	3 (1,3%)		1 (6,7%)
Hautreaktion/ Dermatose/Hauttoxizität	7 (1,3%)	3 (0,6%)	3 (1,3%)		
Pruritus	3 (0,5%)	4 (0,8%)	2 (0,9%)		
Erythem	2 (0,4%)	1 (0,2%)			
Dermatitis		4 (0,8%)	1 (0,4%)		
Alopezie	1 (0,2%)	1 (0,2%)	1 (0,4%)		
Vitiligo		2 (0,4%)	1 (0,4%)		
Psoriasis	1 (0,2%)	1 (0,2%)	2 (0,9%)		
schwere Hautreaktionen: SJS/TEN		2 (0,4%)		1 (2,3%)	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>					
Hirnfarkt	1 (0,2%)	3 (0,6%)	3 (1,3%)		
Neuropathie/ Polyneuropathie	3 (0,5%)	4 (0,8%)	1 (0,4%)		
Hirnblutung/ subdurale Blutung	7 (1,3%)	3 (0,6%)	1 (0,4%)		
Parese einschließlich Hirnnerven/Hemiparese	5 (0,9%)	4 (0,8%)	2 (0,9%)		
Leukoenzephalopathie	2 (0,4%)	1 (0,2%)	1 (fraglich) (0,4%)		
Kopfschmerz	3 (0,5%)		2 (0,9%)		
Neuritis	1 (0,2%)		2 (0,9%)		
Epilepsie/Krampfanfall	3 (0,5%)				
Hypästhesie/Parästhesie	3 (0,5%)				
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>					
Arthralgie/Myalgie	1 (0,2%)	7 (1,4%)	7 (3,0%)	1 (2,3%)	
Myositis/Rhabdomyolyse	3 (0,5%)	6 (1,0%)	4 (1,7%)		

Nebenwirkung/ unerwünschtes Ereignis (UE)	Ipilimumab (Yervoy®) n = 423 Patienten n = 560 UE	Nivolumab (Opdivo®) n = 346 Patienten n = 520 UE	Pembrolizumab (Keytruda®) n = 149 Patienten n = 230 UE	Ipilimumab/ Nivolumab n = 31 Patienten n = 43 UE	Ipilimumab/ Pembrolizumab n = 9 Patienten n = 15 UE
Myasthenie/ Muskelschwäche	3 (0,5%)	2 (0,4%)	3 (1,3%)		
Fraktur	1 (0,2%)	2 (0,4%)	2 (0,9%)		
Muskelspasmen			3 (1,3%)		
Autoimmunerkrankung (z.B. rheumatoide Arthritis, Sjörgen-Syndrom)		2 (0,4%)		2 (4,7%)	
<b>Allgemeinsymptome und Erkrankungen des Immunsystems</b>					
Fieber	8 (1,4%)	14 (2,7%)	5 (2,2%)	1 (2,3%)	
Anaphylaxie/ anaphylaktischer Schock	4 (0,7%)	3 (0,6%)			
Überempfindlichkeit		3 (0,6%)			
Infusionsreaktion	3 (0,5%)	2 (0,4%)			
Sarkoidose		3 (0,6%)		3 (7,0%)	1 (6,7%)
Schmerzen	3 (0,5%)	7 (1,4%)	2 (0,9%)		
Dehydratation	2 (0,4%)		1 (0,4%)		
erhöhte Entzündungsmarker/ Entzündung	1 (0,2%)	3 (0,6%)			
Übelkeit/ Unwohlsein	3 (0,5%)	2 (0,4%)	2 (0,9%)		
Synkope	1 (0,2%)		2 (0,9%)		
Mundtrockenheit		3 (0,6%)	1 (0,4%)		
Ödem		2 (0,4%)	1 (0,4%)		
<b>endokrine Erkrankungen</b>					
Hypophysitis/ Hypopituitarismus	47 (8,4%)	5 (1,0%)	9 (3,9%)	3 (7,0%)	2 (13,3%)
Hypothyreose	6 (1,1%)	5 (1,0%)	3 (1,3%)		
Hyperthyreoidismus	2 (0,4%)	15 (2,9%)	1 (0,4%)	3 (7,0%)	
Thyreoiditis	4 (0,7%)	7 (1,4%)	2 (0,9%)	1 (2,3%)	
Nebenniereninsuffizienz	5 (0,9%)				
Diabetes mellitus	1 (0,2%)	7 (1,4%)	2 (0,9%)		
Schilddrüsenerkrankung/ Schilddrüsenhormone erhöht	5 (0,9%)				
<b>Untersuchungen</b>					
Hyponatriämie	6 (1,1%)	3 (0,6%)	3 (1,3%)	1 (2,3%)	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>					
Pneumonitis	4 (0,7%)	40 (7,7%)	6 (0,9%)	3 (7,0%)	
Dyspnoe		7 (1,4%)			1 (6,7%)
Infektion obere Atemwege/ Lungeninfektion/ Bronchitis	1 (0,2%)	2 (0,4%)	2 (0,9%)		
Lungenblutung mit und ohne Hämoptoe	1 (0,2%)	3 (0,6%)	1 (0,4%)		
Lungenembolie	1 (0,2%)	2 (0,4%)			
Pleuraerguss		3 (0,6%)	1 (0,4%)	1 (2,3%)	

Nebenwirkung/ unerwünschtes Ereignis (UE)	Ipilimumab (Yervoy®) n=423 Patienten n=560 UE	Nivolumab (Opdivo®) n=346 Patienten n=520 UE	Pembrolizumab (Keytruda®) n=149 Patienten n=230 UE	Ipilimumab/ Nivolumab n=31 Patienten n=43 UE	Ipilimumab/ Pembrolizumab n=9 Patienten n=15 UE
<b>Herz- und Gefäßerkrankungen</b>					
Kardiomyopathie		3 (0,6%)			
Myokarditis	2 (0,4%)	5 (1,0%)	2 (0,9%)		
Myokardinfarkt/ kardiale Ischämie	1 (0,2%)	3 (0,6%)		1 (2,3%)	
Herzrhythmusstörung	1 (0,2%)	2 (0,4%)	2 (0,9%)		
Perikarditis/ Perikarderguss	1 (0,2%)	4 (0,8%)			
Vaskulitis	3 (0,5%)		1 (0,4%)		
<b>Erkrankungen der Niere und Harnwege</b>					
Nephritis	5 (0,9%)	8 (1,5%)	1 (0,4%)		
Kreatininerhöhung/ Nierenschädigung/ Anurie	9 (1,6%)	4 (0,8%)	7 (3,0%)		
Harnwegsinfekt	2 (0,4%)	2 (0,4%)			
<b>Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems</b>					
Panzytopenie	2 (0,4%)	2 (0,4%)	3 (1,3%)		
Agranulozytose		2 (0,4%)	1 (0,4%)		
Neutropenie	2 (0,4%)	2 (0,4%)			
Immunthrombozytopenie/ Thrombozytopenie	2 (0,4%)		2 (0,9%)		
Lymphopenie	1 (0,2%)	1 (0,2%)	1 (0,4%)		
Anämie	1 (0,2%)	3 (0,6%)	2 (0,9%)		
Blutung		3 (0,6%)			
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>					
Pneumonie	8 (1,4%)	8 (1,5%)	3 (1,3%)	1 (2,3%)	
Infektion o. n. A.		2 (0,4%)	1 (0,4%)		
Herpes/ CMV-Infektionen		1 (0,2%)	2 (0,9%)		
Sepsis		2 (0,4%)	4 (1,7%)		
<b>sonstige</b>					
Sehverschlechterung/ verschwommenes Sehen	2 (0,4%)	4 (0,8%)			
unklarer Tod*	2 (0,4%)	3 (0,6%)	2 (0,9%)	1 (2,3%)	
Multiorganversagen		3 (0,6%)			
Tumorblutung	3 (0,5%)	3 (0,6%)			
Progression/ Verschlechterung der Grunderkrankung	105 (18,8%)	120 (23,1%)	38 (16,5%)	10 (23,3%)	3 (20,0%)

\*mangelhafte Informationen

Abkürzungen:

TEN = toxische epidermale Nekrolyse

CMV = Zytomegalievirus

SJS = Stevens-Johnson-Syndrom

o. n. A. = ohne nähere Angabe

Die Zahl der Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zu den einzelnen Arzneimitteln und der Kombination eines PD-1-Inhibitors mit Ipilimumab sind in Tabelle 1, Seiten 13–15, dargestellt. Zu beachten ist, dass, sofern in einer Verdachtsfallmeldung mehrere Symptome einer Erkrankung und eine Diagnose genannt wurden, diese zusammengefasst wurden.

Insgesamt spiegeln die berichteten Verdachtsfälle das für die drei Checkpoint-Inhibitoren bekannte und in der jeweiligen Fachinformation aufgelistete Nebenwirkungsprofil wider.<sup>1</sup> Nach dem Fortschreiten der Erkrankung waren die häufigsten unerwünschten Reaktionen nach Ipilimumab Kolitis/Enterokolitis (14,6% aller gemeldeten Reaktionen), gefolgt von Hypophysitis/Hypopituitarismus (8,4%), Diarrhö (6,8%) und Hepatitis (3,0%). Für Nivolumab waren es Pneumonitis (7,7%) und Hepatitis (3,1%) und für Pembrolizumab Hepatitis (4,3%) und Hypophysitis/Hypopituitarismus (3,9%). Diese Reaktionen sind bekannte Nebenwirkungen der drei Checkpoint-Inhibitoren. Wegen der geringen Anzahl von Meldungen für die Kombination von PD-1- und CTLA-4-Inhibitoren ist die prozentuale Verteilung der Nebenwirkungen als wenig aussagefähig anzusehen.

Kardiotoxische Reaktionen unter Checkpoint-Inhibitoren wurden vereinzelt in der Literatur berichtet,<sup>2–7</sup> darunter Fälle von Myokarditis, Kardiomyopathie und Myokardfibrose und akutem Herzversagen, die mit PD-1- bzw. CTLA-4-Inhibitoren behandelt worden waren. Aus tierexperimentellen Studien ist bekannt, dass PD-1 eine wichtige Schutzfunktion bei Entzündung und Myozytenschädigung spielt.<sup>7</sup> Bis zum 30.09.2016 sind dem PEI insgesamt neun Fälle einer Myokarditis berichtet worden, darunter auch drei Literaturberichte.<sup>2,4</sup> Zwei Fälle (Nivolumab, Pembrolizumab) gingen zusätzlich mit einer Myositis und Rhabdomyolyse einher. Vier der neun Meldungen hatten einen tödlichen Ausgang. Fünf Meldungen enthielten Angaben zur Behandlung mit Kortikosteroiden. Bei zwei der fünf Patienten besserte sich die Symptomatik, zwei Patienten verstarben und bei einem weiteren Patienten war der Ausgang der unerwünschten Reaktion unbekannt.

### **PANZYTOPENIE / AGRANULOZYTOSE**

Von besonderem Interesse sind zehn Meldungen einer Panzytopenie oder Agranulozytose nach PD-1- oder CTLA-4-Inhibitoren. Eine Übersicht der Fälle ist in Tabelle 2 abgebildet.

Panzytopenie oder Agranulozytose sind unter Berücksichtigung der Fachinformation der jeweiligen Arzneimittel bisher nicht bekannte Nebenwirkungen. Vier Fälle bezogen sich auf Nivolumab (zwei Männer und zwei Frauen im Alter zwischen 55 und 70 Jahren), zwei Fälle auf Ipilimumab (ein Mann, 59 Jahre, eine Frau, 61 Jahre) und vier auf Pembrolizumab (vier Männer im Alter von 47 bis 74 Jahren). Die Zeit von Beginn der Therapie bis zum Ereignis (TTO, Time To Onset) betrug zwischen 12 und 274 Tagen (davon sechs Fälle innerhalb von 12 bis 28 Tagen, ein Fall nach 85 Tagen und drei Fälle nach 240 bis 274 Tagen).

In sieben Fällen entsprach die Indikation dem zugelassenen Anwendungsgebiet, nämlich einem metastasierten Melanom (Nivolumab n=1, Ipilimumab n=2, Pembrolizumab n=3) oder einem NSCLC (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom, Nivolumab). Drei Fälle wurden off label therapiert, darunter war eine 62-jährige Frau mit einem weit fortgeschrittenen Adenokarzinom mit mehr als 100 Absiedlungen bei unbekanntem Primärsitz (Nivolumab), ein 55-jähriger Mann mit metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Penis (Nivolumab) und ein 47-jähriger Mann mit Astrozytom (Pembrolizumab). In drei Fällen verliefen die Schlüsselreaktionen (Agranulozytose oder Panzytopenie) bzw. die damit einhergehenden Reaktionen (therapieresistente hämolytische Anämie) tödlich. In einem insgesamt lückenhaft dokumentierten Fall war die Panzytopenie zum Zeitpunkt der Initialmeldung noch nicht zurückgebildet. Bei insgesamt drei Patienten mit Agranulozytose kombiniert mit neutropenischem Fieber (nach Nivolumab oder

Tabelle 2: Zusammenfassung der Meldungen einer Panzytopenie bzw. Agranulozytose unter Checkpoint-Inhibitoren an das PEI

Arzneimittel	Indikation	Altersgruppe, Geschlecht	UAW (hämatologische)	Konsequenz	Knochenmarksbiopsie	Therapie der UAW	UAW-Ausgang	Begleittherapie	Vortherapie, lt. Anamnese	Bestrahlung, lt. Anamnese	Dechallenges	Rechallenges	Erfolg nach Steroidgabe
Opdivo®	Adenokarzinom, CUP	ältere Erwachsene, f	Panzytopenie, hämolytische Anämie	Arzneimittel abgesetzt	hyperplastische Erythrozytose	Steroide, IVIG und MMF; Transfusionen	Besserung der Panzytopenie; Tod (hämolytische Anämie)	Carboplatin, Paclitaxel, Pemetrexed, Prednisolon	Pemetrexed, Cisplatin	ja	(Panzytopenie) positiv	n. a.	(fraglich)
Opdivo®	Melanom	älterer Erwachsener, m	Agranulozytose	unbekannt	k. A.	k. A.	unbekannt	Metamizol	Metamizol (ohne UE)	k. A.	k. A.	n. a.	n. a.
Opdivo®	NSCLC	ältere Erwachsene, f	Agranulozytose, neutropenisches Fieber	Arzneimittel abgesetzt	k. A.	G-CSF, Steroide	wiederhergestellt	Metamizol	Docetaxel	k. A.	positiv	k. A.	ja
Opdivo®	metastasierendes Peniskarzinom	Erwachsener, m	Agranulozytose	Arzneimittel abgesetzt	komplette Aplasie der weißen Zelllinie	G-CSF, Metro-nidazol; Prednisolon	Tod durch Sepsis	Metamizol; Metro-nidazol; Prednisolon	Taxol, Ifosfamid, Platin, Methylprednisolon	ja	negativ	n. a.	nein
Yervoy®	Melanom	älterer Erwachsener, m	Panzytopenie	Arzneimittel abgesetzt		G-CSF	wiederhergestellt		Dacarbazin	ja	positiv	(negativ) n. a. (2)	n. a.
Yervoy® (1)	Melanom	Erwachsene, f	Panzytopenie	Arzneimittel abgesetzt	MDS	EK- + TK-Transfusion, Infliximab, Prednisolon	Tod	Prednisolon; Metro-nidazol; Infliximab	Gemcitabin (fraglich)	k. A.	negativ	n. a.	nein
Keytruda®	Astrozytom	Erwachsener, m	Agranulozytose, febrile Neutropenie	Arzneimittel abgesetzt	Agranulozytose; vermehrte Monozyten	Prednisolon	wiederhergestellt	Bevacizumab	Bevacizumab, Temozolomid, Teniposid	ja	positiv	k. A.	ja
Keytruda®	Melanom	älterer Erwachsener, m	Panzytopenie	Arzneimittel abgesetzt	k. A.	palliativ	unbekannt		Interleulin 2	ja	k. A.	n. a.	n. a.
Keytruda®	Melanom	älterer Erwachsener, m	Panzytopenie, MDS	Unterbrechung der Behandlung	MDS	k. A.	unbekannt	Prednisolon (wegen RA)	Ipilimumab, Fotemustin	ja	n. a.	n. a.	n. a.
Keytruda®	Melanom	älterer Erwachsener, m	Panzytopenie	Weiterbehandlung	k. A.	k. A.	noch nicht wiederhergestellt	nicht berichtet	k. A.	k. A.	n. a.	n. a.	k. A.

(1) Literaturfall

(2) Die klinischen Angaben zur „negativen Rechallenge“ sind nicht konklusiv, da offensichtlich keine Reexposition stattgefunden hat.

CUP = carcinoma of unknown primary site; EK = Erythrozytenkonzentrat; k. A. = keine Angabe; MDS = myelodysplastisches Syndrom; n. a. = nicht anwendbar; NSCLC = nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; RA = rheumatoide Arthritis; TK = Thrombozytenkonzentrat; UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)

## REFERENZEN

1. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Yervoy®: [www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002213/WC500109299.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf); Opdivo®: [www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf); Keytruda®: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150717132284/anx\\_132284\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150717132284/anx_132284_de.pdf)
2. Heinzerling L et al.: Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2016;16(4):50
3. Johnson DB et al.: Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1749-1755
4. Laubli H et al.: Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. *J Immunother Cancer*. 2015;3:11. doi: 10.1186/s40425-015-0057-1
5. Semper H et al.: Drug-induced myocarditis after nivolumab treatment in a patient with PDL1- negative squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2016;99:117-119
6. Tarrio ML et al.: PD-1 protects against inflammation and myocyte damage in T cell-mediated myocarditis. *J Immunol*. 2012;188(10):4876-4884
7. Geisler BP et al.: Apical ballooning and cardiomyopathy in a melanoma patient treated with ipilimumab: a case of takotsubo-like syndrome. *J Immunother Cancer*. 2015;3:4. doi: 10.1186/s40425-015-0048-2
8. Lucas JA et al.: Programmed death ligand 1 regulates a critical checkpoint for autoimmune myocarditis and pneumonitis in MRL mice. *J Immunol*. 2008;181(4):2513-2521. doi: 10.4049/jimmunol.181.4.2513

Pembrolizumab) und einem Patienten mit Panzytopenie (Ipilimumab) gelang die Rückbildung durch Gabe von G-CSF (Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor) und/oder Steroiden. Zu drei Patienten fehlen die Angaben zum Ausgang der unerwünschten Reaktionen.

Laut Anamnese waren sechs der zehn Patienten, bei denen eine Panzytopenie oder Agranulozytose gemeldet wurde, bestrahlt worden (Radiatio der Metastasen), sechs der zehn hatten Chemotherapien erhalten (davon fünf kombiniert mit Radiatio). Bei sechs Patienten wurden zeitgleich mit den oben genannten monoklonalen Antikörpern Arzneimittel eingesetzt, die mit Blutbildungsstörungen einhergehen können. Dazu gehören Chemotherapeutika (Dacarbazin, Fotemustin, Pemetrexed, Temozolomid, Teniposid), das Immunsuppressivum Mycophenolat-Mofetil (MMF) sowie Metamizol und Metronidazol. Ein siebter Patient wurde wegen des Astrozytoms zusätzlich mit Avastin® (Bevacizumab) behandelt.

Die meldenden Ärzte sahen einen Kausalzusammenhang zwischen den Zielreaktionen (Agranulozytose oder Panzytopenie) und den assoziierten therapeutischen Antikörpern. In drei Fällen stützte sich die Bewertung auf eine beobachtete Rückbildung der Ereignisse nach Abbruch der Behandlung (positive Dechallenge) bei gezielter Therapie der unerwünschten Reaktion durch Gabe von G-CSF, Steroiden oder der Kombination dieser Substanzen. In zwei Fällen musste eine negative Dechallenge konstatiert werden: Trotz Abbruch der Behandlung und zielgerichteter Therapie konnte der letale Verlauf nicht aufgehalten werden.

Ob ein kausaler Zusammenhang zwischen Panzytopenie oder Agranulozytose und Checkpoint-Inhibitoren besteht, lässt sich derzeit wegen Confounding (Störfaktoren) aus Sicht des PEI nicht abschließend beantworten.

## FAZIT

- Checkpoint-Inhibitoren stellen neue vielversprechende biomedizinische Therapeutika bei bösartigen Tumoren dar.
- Ihr Nebenwirkungsprofil ist charakterisiert durch überschießende immunvermittelte Reaktionen. Dies zeigt auch die Auswertung der Meldungen von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen aus Deutschland.
- Nach Monotherapie mit Checkpoint-Inhibitoren wurden Myokarditis und Kardiomyopathie berichtet.
- Dem Paul-Ehrlich-Institut sind Fälle einer Panzytopenie bzw. Agranulozytose gemeldet worden. Dies wird als neues potenzielles Risikosignal beurteilt. Das Paul-Ehrlich-Institut bittet die Fachkreise, Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zu melden, damit weitere wichtige Erkenntnisse zum Nebenwirkungsprofil der Checkpoint-Inhibitoren als neuer Substanzklasse gewonnen werden können.

Danksagung: Wir danken Herrn Dr. med. Thomas Stammschulte, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), für die wissenschaftliche Anregung zur Untersuchung des Verdachts einer autoimmunvermittelten Agranulozytose unter Anwendung eines Checkpoint-Inhibitors.

## // Kein Zusammenhang zwischen HPV-Impfung und dem Auftreten von multipler Sklerose //

D. OBERLE

B. KELLER-STANISLAWSKI

PEI

**Durch Infektionen mit humanem Papillomavirus (HPV) kann Gebärmutterhalskrebs verursacht werden. Zum Schutz vor Gebärmutterhalskrebs wird von der Ständigen Impfkommission (STIKO) für alle Mädchen im Alter von 9–14 Jahren die Impfung gegen HPV empfohlen. Spätestens bis zum vollendeten 18. Lebensjahr (d. h. bis zum Tag vor dem 18. Geburtstag) sollen versäumte Impfungen gegen HPV nachgeholt werden. Immer wieder gibt es Anfragen an das Paul-Ehrlich-Institut zu einem möglichen Zusammenhang zwischen der HPV-Impfung und dem Auftreten von multipler Sklerose. Im Folgenden fasst das Paul-Ehrlich-Institut den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand zusammen, aus dem kein Zusammenhang zu entnehmen ist.**

### HINTERGRUND

HPV-Impfstoffe richten sich gegen bestimmte Typen der sexuell übertragbaren humanen Papillomaviren (HPV) und dienen der Prävention von Gebärmutterhalskrebs. Im Jahr 2006 kam mit Gardasil® der erste Impfstoff gegen HPV auf den europäischen Markt, gefolgt von Cervarix® im Jahr 2007. Derzeit sind in Deutschland drei verschiedene HPV-Impfstoffe auf dem Markt: Cervarix®, Gardasil® und Gardasil® 9. Alle wirken gegen HPV 16 und HPV 18. Gardasil® wirkt als Vierfachimpfstoff außerdem noch gegen die „Warzenerreger“ HPV 6 und HPV 11, Gardasil® 9 gegen insgesamt neun verschiedene HPV-Typen. Bei Mädchen und Frauen lässt sich durch eine HPV-Impfung die Rate von Zellveränderungen am Gebärmutterhals deutlich senken. Damit vermindert sich voraussichtlich auch die Wahrscheinlichkeit, dass sich diese Veränderungen über Vorstufen zu Krebs entwickeln. Wissenschaftler und Ärzte gehen davon aus, dass die Impfung langfristig zu einer Abnahme der Rate der mit HPV assoziierten Tumorerkrankungen führen wird.

Zunächst war von der Ständigen Impfkommission (STIKO) die Immunisierung gegen HPV als Standardimpfung für Mädchen und junge Frauen in einem Alter von 12–17 Jahren empfohlen worden, im August 2014 wurde das Impfalter auf 9–14 Jahre vorgezogen. Diese Empfehlung gilt auch aktuell.<sup>1</sup>

Unerwünschte Ereignisse, die in engem zeitlichen Zusammenhang mit einer verabreichten Impfung auftreten, insbesondere, wenn es sich um schwerwiegende Krankheitsbilder wie z. B. Autoimmunerkrankungen handelt, werden häufig mit ihnen gedanklich assoziiert.<sup>2</sup> Die Furcht vor impfstoffassoziierten unerwünschten Ereignissen ist eine Ursache für geringe Impfraten bei der HPV-Impfung.<sup>3,4</sup> So kommt es umgekehrt nach Auftreten einer multiplen Sklerose (MS, Encephalomyelitis disseminata) im zeitlichen Zusammenhang mit einer HPV-Impfung immer wieder zu Anfragen an das Paul-Ehrlich-Institut bezüglich eines möglichen Zusammenhangs. Bei der MS kommt es zu einer immunvermittelten chronisch-entzündlichen Erkrankung des Zentralnervensystems. Histopathologisch sind eine Demyelinisierung und ein axonaler Schaden zu erkennen. Häufig führt die Erkrankung schon im jungen Erwachsenenalter zu Behinderung, Minderung der Erwerbsfähigkeit und vorzeitiger Berentung.

Die MS ist die häufigste chronische ZNS-Erkrankung junger Menschen. Die Prävalenz in Deutschland wird je nach Studie auf 127,2<sup>5</sup> bzw. 149,1<sup>6</sup> pro 100.000 Einwohner geschätzt. Die Inzidenzrate liegt in Deutschland je nach Quelle bei 3,5 bis 5<sup>7</sup> bzw. 8<sup>5</sup> pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Frauen sind von einem bestimmten Typ der MS, nämlich der schubförmig verlaufenden Form (relapsing-remitting

multiple sclerosis, RRMS) etwa dreimal häufiger als Männer betroffen.<sup>8</sup> Man beobachtet einen Erkrankungsgipfel um das 30. Lebensjahr,<sup>7</sup> wobei die Diagnose MS immer häufiger schon bei Kindern und Jugendlichen gestellt wird.<sup>9</sup> Das Intervall von der Erstmanifestation bis zur Erstdiagnose umfasst im Durchschnitt 3,4 Jahre.<sup>9</sup>

### DATEN ZU HPV-IMPfung UND MULTIPLER SKLEROSE

Im Rahmen einer gepoolten Analyse von elf placebokontrollierten klinischen Studien haben Descamps et al. keine Assoziation zwischen der Impfung mit Cervarix<sup>®</sup> und dem Auftreten einer MS gefunden.<sup>10</sup> In den letzten Jahren wurden weitere Studien zum Thema HPV-Impfung und Autoimmunerkrankungen veröffentlicht:

Arnheim-Dahlström et al.<sup>11</sup> führten eine retrospektive datenbankbasierte Kohortenstudie zu neurologischen und thromboembolischen unerwünschten Ereignissen sowie zum Neuauftreten von Autoimmunerkrankungen nach tetravalenter HPV-Impfung (Impfstoff Gardasil<sup>®</sup>) in Dänemark und Schweden durch. In die Studie wurden 997.585 Mädchen und junge Frauen eingeschlossen. Die Autoren fanden keine Assoziation zwischen HPV-Impfung und MS.

Pellegrino et al.<sup>12</sup> untersuchten MS-Verdachtsfallmeldungen nach HPV-Impfung an die US-amerikanische Datenbank VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System), die europäische Datenbank EudraVigilance und die australische Database of Adverse Event Notifications. Die Autoren ermittelten Schätzer für die „reporting rate“ zwischen 0,08 und 0,14 pro 100.000 Impfdosen. Angesichts der Tatsache, dass die Zielpopulation, nämlich Mädchen und junge Frauen, generell eine erhöhte Inzidenzrate für MS hat,<sup>13</sup> stellen die Autoren einen kausalen Zusammenhang zwischen HPV-Impfung und MS infrage.

Ebenso wenig lieferte eine in Frankreich durchgeführte Fall-Kontroll-Studie Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für MS nach Impfung mit tetravalentem HPV-Impfstoff (Odds Ratio: 0,8; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,3–2,4).<sup>14</sup>

In einer weiteren, umfangreichen Studie aus Frankreich<sup>15</sup> wurden Versichertendaten ausgewertet, um eine mögliche Assoziation zwischen HPV-Impfung und der Entstehung von Autoimmunerkrankungen zu untersuchen. Insgesamt wurden Gesundheitsdaten von 842.120 gegen HPV geimpften Mädchen und jungen Frauen im Alter von 13 bis 16 Jahren (ca. 1,4 Millionen Patiententjahre) und von 1.410.596 nicht gegen HPV geimpften Mädchen und jungen Frauen der gleichen Altersgruppe (ca. 4,8 Millionen Patiententjahre) in die Studie einbezogen. Für demyelinisierende Erkrankungen des ZNS war kein erhöhtes Risiko der HPV-geimpften Mädchen und jungen Frauen zu sehen (Hazard Ratio in der multivariaten Analyse: 1,05; 95 %-KI: 0,79–1,40). Die Studie ergab auch hinsichtlich der Gesamtheit aller untersuchten Autoimmunreaktionen kein erhöhtes Risiko der geimpften im Vergleich zu den ungeimpften Personen. Der finale Studienbericht vom 2.9.2015 ist auf der Homepage der französischen Zulassungsbehörde ANSM einzusehen.<sup>15</sup>

Auch in einer weiteren Studie aus den USA wurde kein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer MS aufgrund einer HPV-Impfung festgestellt, allerdings war die Studie wegen der relativ kleinen Fallzahl im Hinblick auf die HPV-Impfung wenig aussagekräftig.<sup>16</sup> Das Global Advisory Committee of Vaccine Safety (GACVS) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) fasste im Jahr 2014 die weltweite wissenschaftliche Datenlage zu HPV-Impfung und Autoimmunerkrankungen zusammen und stellte fest, dass in zahlreichen Studien kein erhöhtes Risiko für Autoimmunität, insbesondere MS, bei HPV-geimpften Mädchen gefunden wurde.<sup>17</sup>

**FAZIT**

Seit der Einführung der HPV-Impfung wurde in zahlreichen Studien die Sicherheit von HPV-Impfstoffen untersucht. Zusammenfassend weist der aktuelle Wissensstand nicht auf einen Zusammenhang zwischen der HPV-Impfung und der Entstehung einer multiplen Sklerose hin.

**REFERENZEN**

1. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut – 2016/2017; *EpidBull* 2016/Nr. 14; [www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/34\\_16.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/34_16.pdf?__blob=publicationFile)
2. Wraith DC et al.: Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? *Lancet*. 2003;362(9396):1659-1666
3. Laz TH et al.: An update on human papillomavirus vaccine uptake among 11-17 year old girls in the United States: National Health Interview Survey, 2010. *Vaccine*. 2012;30(24):3534-40
4. Trim K et al.: Parental Knowledge, Attitudes, and Behaviours towards Human Papillomavirus Vaccination for Their Children: A Systematic Review from 2001 to 2011. *Obstet Gynecol Int*. 2012;2012:921236
5. Fasbender P et al.: Incidence of multiple sclerosis in the urban area of Erfurt, Thuringia, Germany. *Neuroepidemiology*. 2008;30(3):147-151
6. Hein T et al.: Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany. *Nervenarzt*. 2000;71(4):288-294
7. Deutsche Gesellschaft für Neurologie: S2e Leitlinie Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Ergänzung April 2014, gültig bis 2017; federführend R. Gold; [www.dgn.org/leitlinien/2333-II-31-2012-diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose](http://www.dgn.org/leitlinien/2333-II-31-2012-diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose)
8. Koch-Henriksen N et al.: The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*. 2010;9(5):520-532
9. Banwell B et al.: Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol*. 2007;6(10):887-902
10. Descamps D et al.: Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. *Hum Vaccin*. 2009;5(5):332-340
11. Arnheim-Dahlström L et al.: Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ*. 2013;347:f5906. doi: 10.1136/bmj.f5906
12. Pellegrino P et al.: On the relationship between human papilloma virus vaccine and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2014;13(7):736-741
13. Siegrist CA et al.: Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(11):979-984
14. Grimaldi-Bensouda L et al.: Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med*. 2014;275(4):398-408
15. ANSM; Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé: Vaccins anti-HPV et risque de maladies autoimmunes: étude pharmacoépidémiologique; <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Vaccination-contre-les-infections-a-HPV-et-risque-de-maladies-auto-immunes-une-etude-Cnamts-ANSM-rassurante-Point-d-information>
16. Langer-Gould A et al.: Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA Neurol*. 2014;71(12):1506-13. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.2633
17. GAVS: Human papillomavirus vaccines safety (HPV); Extract from report of GACVS meeting of 11-12 December 2013, published in the WHO Weekly Epidemiological Record on 14 February 2014; [www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/hpv/dec\\_2013/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/dec_2013/en/)

## // Liefer- und Versorgungsengpässe bei Humanarzneimitteln Eine Übersicht über die Aktivitäten des BfArM //

C. DAHL  
M. HORN  
(BfArM)

Über Lieferengpässe bei Arzneimitteln wird mittlerweile regelmäßig in der Fach- und Laienpresse berichtet. Stehen Arzneimittel nicht oder nicht in der erforderlichen Menge zur Verfügung, führt dies zu vielschichtigen Problemen bei allen Beteiligten im Gesundheitswesen, vor allem aber bei Patienten, die nicht oder nicht rechtzeitig mit der für sie optimalen medikamentösen Therapie beginnen können. Im Abschlussbericht zum Pharmadialog der Bundesregierung vom 12.04.2016 wurde daher vereinbart, einen sogenannten „Jour Fixe“, also ein regelmäßiges Treffen, unter Beteiligung des Paul-Ehrlich-Instituts, des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte und der Fachkreise, einzurichten. Dieser hat erstmalig am 08.09.2016 stattgefunden und hat das Ziel, die Versorgungslage zu beobachten und zu bewerten. Darüber hinaus hat sich die pharmazeutische Industrie im Pharmadialog dazu verpflichtet, durch weitere Optimierung ihrer Prozesse und des Qualitätsmanagements zu einer Verbesserung der Versorgungssituation beizutragen. Der zweite Jour Fixe hat am 05.12.2016 stattgefunden.<sup>1</sup> Im folgenden Beitrag werden die bisherigen und zukünftigen Aktivitäten und Maßnahmen des BfArM vorgestellt. In einem weiteren Beitrag in diesem Heft informiert das Paul-Ehrlich-Institut über Lieferengpässe bei Impfstoffen.

### LIEFERENGPASSREGISTER

Die ordnungsgemäße Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier mit wirksamen, sicheren und qualitativ hochwertigen Arzneimitteln ist der Zweck des Arzneimittelgesetzes (AMG). Obwohl in Deutschland über 100.000 Arzneimittel verkehrsfähig sind, mehren sich seit ein paar Jahren die Fälle, in denen eine ordnungsgemäße Arzneimittelversorgung nicht mehr gewährleistet ist, weil zugelassene Arzneimittel nicht oder nicht in der erforderlichen Menge verfügbar sind.<sup>2</sup>

Aus diesem Grund wurde im Jahr 2013 vom BfArM in Absprache mit dem Bundesministerium für Gesundheit ein Lieferengpassregister<sup>3</sup> eingerichtet. Die Zulassungsinhaber sind aufgefordert, auf freiwilliger Basis Lieferengpässe für Arzneimittel zu melden, bei denen ein besonderer Informationsbedarf der Fachöffentlichkeit vorausgesetzt wird. Derzeit gilt das für verschreibungspflichtige Arzneimittel, die überwiegend zur Behandlung lebensbedrohlicher oder schwerwiegender Erkrankungen bestimmt und für die keine Alternativpräparate verfügbar sind. Beispiele hierfür sind die Gruppe der Onkologika, Antibiotika, Notfallarzneimittel und Arzneimittel, die in Zusammenhang mit Operationen verwendet werden. Auf den Webseiten des BfArM steht hierfür ein Meldeformular für Zulassungsinhaber zur Verfügung.<sup>4</sup> Über dieses Verfahren sollen alle relevanten Lieferengpässe mit Ausnahme der Impfstoffe gemeldet werden, die direkt an das PEI zu übermitteln sind (siehe Beitrag Seiten 30–36).

Unter einem Lieferengpass wird eine über voraussichtlich zwei Wochen hinausgehende Unterbrechung einer Auslieferung im üblichen Umfang oder eine deutlich vermehrte Nachfrage, der nicht angemessen nachgekommen werden kann, verstanden.<sup>5</sup>

Eingehende Meldungen von Zulassungsinhabern werden vom BfArM in der Arzneimitteldatenbank erfasst und in die öffentlich zugängliche Tabelle der Lieferengpässe eingepflegt.<sup>3</sup>

Parallel wird vom BfArM geprüft, ob es sich um ein versorgungskritisches Arzneimittel handelt. Hierbei ist insbesondere von Bedeutung, ob Alternativpräparate für die Therapie zur Verfügung stehen und sich diese Arzneimittel zurzeit auf dem Markt befinden.

Sofern es sich um ein versorgungskritisches Arzneimittel handelt, ist abzuklären, ob beim BfArM Verfahren anhängig sind, vor allem Änderungsanzeigen oder Neuzulassungsanträge, und ob durch eine beschleunigte Bearbeitung einem möglichen Versorgungsengpass entgegengewirkt werden könnte. Bei Bedarf werden weitere Schritte unternommen, wie z. B.

- Kontaktaufnahme zum meldenden Zulassungsinhaber, um weitere Informationen zu Ursache und Dauer zu bekommen und zu prüfen, ab wann und in welchem Umfang das Arzneimittel wieder zur Verfügung steht,
- Kontaktaufnahme mit weiteren Zulassungsinhabern, um deren Lieferfähigkeit zu erfragen.

Vergleichbar erfolgt auch die Überprüfung bei Anfragen der Landesbehörden, der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker, der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft oder vergleichbaren Organisationen sowie gegebenenfalls auch bei Bürgeranfragen.

### **KÜNFTIGES VERFAHREN DES BFARM**

Auch Lieferengpässe von Arzneimitteln, die nicht die oben genannten Kriterien für aktuell meldepflichtige Lieferengpässe erfüllen, führen in der Praxis teilweise zu einem erheblichen Mehraufwand, indem zum Beispiel Apotheker und Ärzte Patienten über den Wechsel auf ein wirkstoffgleiches bioäquivalentes Präparat oder ein therapeutisch vergleichbares Präparat mit anderen Wirkstoffen aufklären müssen, um nicht die Compliance zu gefährden. Besonders in Krankenhäusern muss engmaschig kontrolliert werden, ob bei Lieferengpässen ein ausreichender Bestand oder Alternativarzneimittel vorrätig sind oder gegebenenfalls Behandlungsregime angepasst werden müssen.

Während aus Sicht der Apotheker- und Ärzteschaft eine flächendeckende Übersicht aller Lieferengpässe wünschenswert ist, steht für die Bundesoberbehörden die Differenzierung zwischen Lieferengpässen mit und ohne Versorgungsrelevanz im Vordergrund. Eine Versorgungsrelevanz liegt nach Auffassung des BfArM vor, wenn folgende Punkte kumulativ erfüllt sind:

- Die zu behandelnde Krankheit ist lebensbedrohlich oder irreversibel progredient oder bei fehlender Behandlung würde der Patient schwer geschädigt. Dies gilt sowohl für Akutsituationen (Notfall), chronische Situationen oder Situationen mit einem möglichen tödlichen Verlauf, in denen das Arzneimittel den Verlauf positiv beeinflusst (Kriterien der EMA).
- Das Arzneimittel ist für die Gesamtbevölkerung relevant.
- Es sind keine therapeutischen Alternativen verfügbar.
- Das Versorgungsrisiko ist relevant erhöht.

Von einem erhöhten Versorgungsrisiko ist insbesondere dann auszugehen, wenn nur ein Wirkstoff- oder Fertigprodukt hersteller vorhanden ist oder nur ein pharmazeutischer Unternehmer das Arzneimittel in den Verkehr bringt.<sup>2</sup>

Eine Recherche der Arzneimitteldatenbank am 15.11.2016 zeigt, dass sich in Bezug auf verschreibungs- bzw. betäubungsmittelpflichtige Monopräparate in der Zuständigkeit des BfArM aktuell 993 verschiedene Wirkstoffe im Verkehr befinden. Zentrale Zulassungen, Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen oder des Parallelimports, wurden in der Abfrage nicht berücksichtigt. Tabelle 1 zeigt, dass es für die im Verkehr befindlichen Monopräparate unter den oben genannten Randbedingungen

- 594 Wirkstoffe gibt, die von drei und weniger Zulassungsinhabern in den Verkehr gebracht werden,
- 493 Wirkstoffe gibt, die von drei und weniger Herstellern endfreigegeben werden,
- 517 Wirkstoffe gibt, die von drei und weniger Wirkstoffherstellern produziert werden.

**Tabelle 1: Anzahl verfügbarer Hersteller und Zulassungsinhaber für im Verkehr befindliche nationale Monopräparate**

Anzahl MAH, Hersteller Endfreigabe bzw. Wirkstoff	1	2	3	Summe 1–3
Anzahl Wirkstoffe (Bezug MAH)	370	136	88	594
Anzahl Wirkstoffe (Bezug Hersteller Endfreigabe)	231	169	93	493
Anzahl Wirkstoffe (Bezug Wirkstoffhersteller)*	231	186	100	517

\* Die Wirkstoffhersteller sind in der Arzneimitteldatenbank noch nicht lückenlos erfasst.

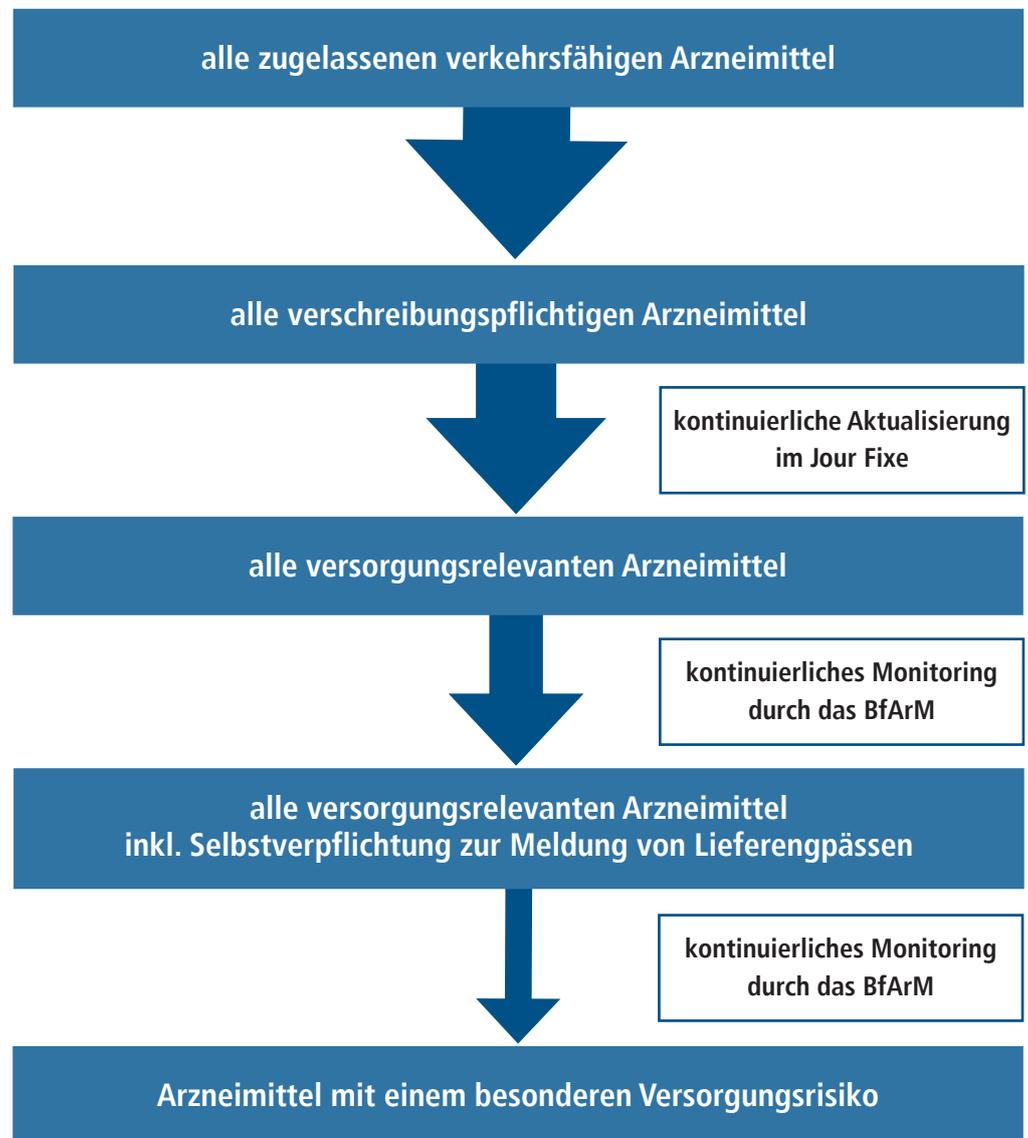
Für die Verbesserung der Versorgungssituation bei versorgungsrelevanten Wirkstoffen wurde im Jahr 2015 vereinbart, eine Liste akut versorgungsrelevanter, engpassgefährdeter Wirkstoffe zu erarbeiten, um gezielt die Versorgung mit diesen Arzneimitteln sicherzustellen.<sup>1</sup> Unter der Federführung des BfArM wird die Liste der versorgungsrelevanten Wirkstoffe, die vor allem auf Rückmeldungen der medizinischen Fachgesellschaften und der WHO-Liste der essenziellen Arzneimittel beruht, derzeit final im Jour Fixe „Liefer- und Versorgungsengpässe“ abgestimmt. Diese Liste, die regelmäßig aktualisiert werden wird, wird künftig die Grundmenge der Wirkstoffe darstellen, die vom BfArM und PEI im Hinblick auf die Versorgungslage einem Monitoring unterzogen werden. In der ersten Sitzung zu diesem Thema wurde diskutiert, ob die Selbstverpflichtung zur Meldung von Lieferengpässen künftig für alle versorgungsrelevanten Wirkstoffe oder nur für eine noch zu bestimmende Teilmenge gelten sollte.

Als Lösungsansatz wurde erwogen, dass der pharmazeutische Unternehmer dann meldet, wenn eine Mindestanzahl an verfügbaren Zulassungsinhabern, endfreigebenden Herstellern oder Wirkstoffherstellern unterschritten wird. Diese Mindestwerte sollen im Jour Fixe vereinbart werden.

Bereits in der ersten Sitzung wurde vereinbart, dass die Selbstverpflichtung zur Meldung von Lieferengpässen dauerhaft für alle Wirkstoffe gelten soll, bei denen es bereits in der Vergangenheit zu einem Versorgungsengpass gekommen war.

Versorgungsrelevante Arzneimittel mit einem besonderen Versorgungsrisiko (nur ein Wirkstoff- oder Fertigprodukthersteller vorhanden oder nur durch einen pharmazeutischen Unternehmer im Verkehr) werden künftig einer besonders engmaschigen behördlichen Überwachung unterliegen. Gleichzeitig müssen von den Zulassungsinhabern und ggf. weiteren Beteiligten Maßnahmen ergriffen werden, die die Verfügbarkeit dieser Arzneimittel auf Dauer sicherstellen.

Ein effektives Monitoring von Liefer- und Versorgungsengpässen orientiert sich entsprechend der oben genannten Kriterien an folgenden Abstufungen:

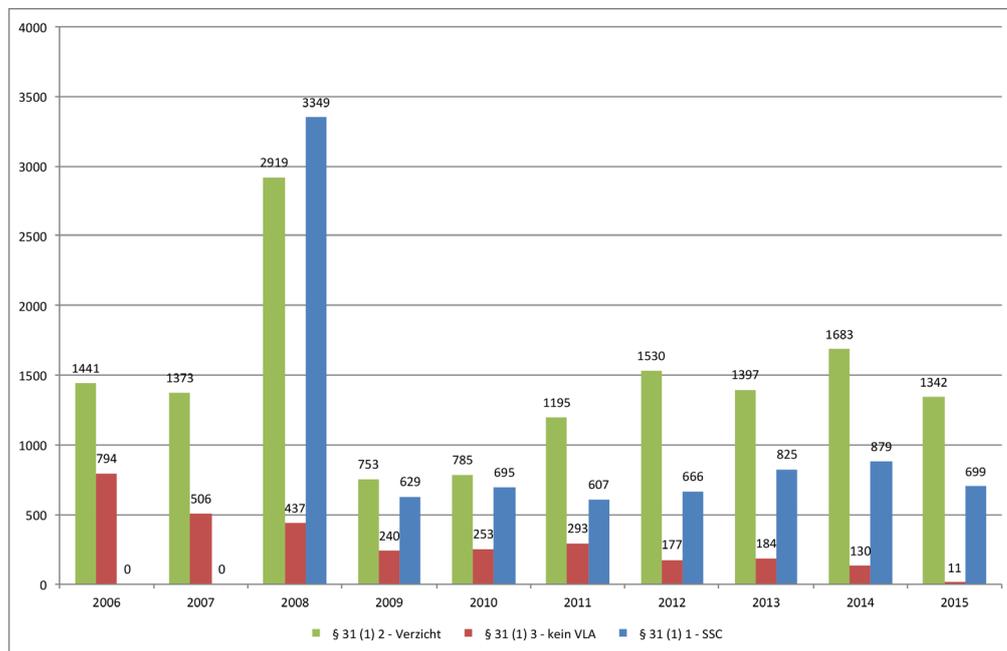


Jede einzelne Stufe ist hierbei dynamischen Änderungen und Schwankungen unterlegen, z. B. durch

- Neuzulassungen,
- Verzicht auf Zulassungen (siehe Abbildung 1, Seite 26),
- vorübergehendes oder endgültiges Einstellen des Inverkehrbringens,
- Wechsel von der Verschreibungspflicht in die Apothekenpflicht und umgekehrt (Over-the-Counter [OTC]-Switch),
- Konzentrationsprozesse, wie Fusionen von Unternehmen oder Wegfall von Wirkstoffherstellern.

In der Folge bedeutet dies, dass ein kontinuierliches Monitoring der betroffenen Arzneimittel und die Aktualisierung der Einstufung als potenziell versorgungsrelevant wesentlich ist, um frühzeitig mögliche Versorgungsengpässe identifizieren zu können.

**Abbildung 1:**  
**Löschungen von Arznei-**  
**mittelzulassungen nach § 31**  
**AMG in der Zuständigkeit des**  
**BfArM von 2006 bis 2015**



Aufgrund von Löschungen gehen jährlich mindestens 2.000 bis 2.500 Zulassungen in der Zuständigkeit des BfArM dauerhaft vom Markt (Abbildung 1). Dazu kommt, dass gemäß § 29 Abs. 1c AMG regelmäßig ca. 20 Prozent der in Bezug auf die sogenannte Sunset-Clause an das BfArM meldepflichtigen Arzneimittel gar nicht in den Verkehr gebracht werden und somit auch nicht für Therapien zur Verfügung stehen.

Aufgrund der Vielzahl der potenziell betroffenen Arzneimittel kann für das BfArM ein kontinuierliches Monitoring nur durch eine bessere Nutzung der im BfArM verfügbaren Arzneimittelfaktendaten erfolgen.

Um dies zu erreichen, wurden beziehungsweise werden nachfolgende Schritte vollzogen:

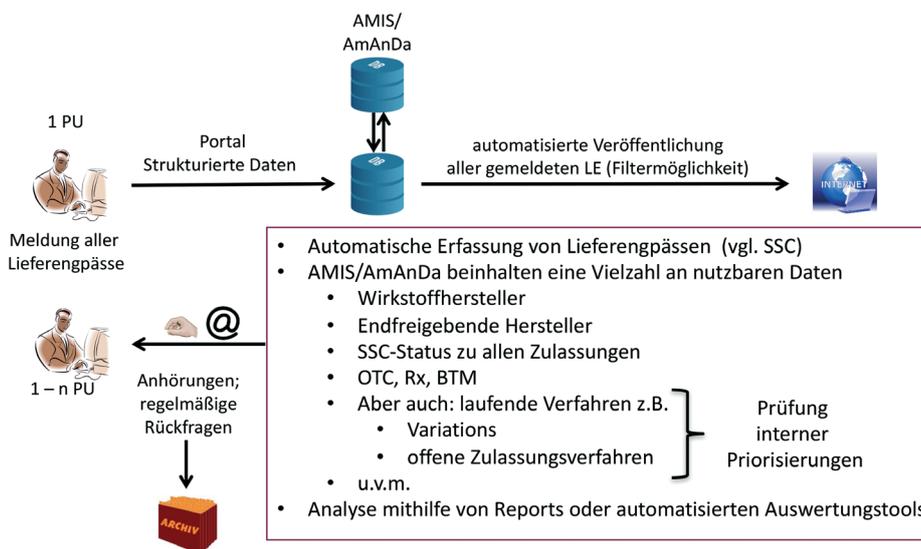
1. Alle bislang dem BfArM über das Formular gemeldeten Lieferengpässe werden in der Arzneimitteldatenbank hinterlegt.
2. Das Formular wurde in der Weise überarbeitet, dass künftig eine automatisierte Datenübernahme möglich ist.
3. Über das Formular werden künftig weitere Daten strukturiert gemeldet, auf Basis derer zum einen das Ausmaß des gemeldeten Lieferengpasses besser abgeschätzt werden kann und zum anderen gegebenenfalls weitere betroffene Zulassungen leichter identifiziert werden können.
4. Alle potenziell als versorgungsrelevant eingestuften Wirkstoffe und Arzneimittel werden in der Arzneimitteldatenbank klassifiziert, sodass gezielt recherchiert werden kann, ob es zu einer Verknappung kommt.
5. Die Informationen für die Öffentlichkeit sollen durch das Zusammenspiel von Lieferengpassmeldung und den beim BfArM hinterlegten Arzneimitteldaten sowohl inhaltlich verbessert als auch besser recherchierbar werden.

Der künftige Prozess ist in Abbildung 2 dargestellt.

## Künftiger Prozess beim BfArM

**Abbildung 2:**  
Arbeitsschritte für ein  
kontinuierliches Monitoring  
durch das BfArM

PU = pharmazeutischer  
Unternehmer  
SSC = Sunset-Clause  
OTC = apothekenpflichtig  
(over the counter)  
Rx = verschreibungspflichtig  
BTM = betäubungsmittelpflichtig  
AMIS/AmAnDa = Arzneimittel-  
datenbank des Bundes  
LE = Lieferengpass  
1-n = einer oder mehrere



### Wirkstoffhersteller

Die Wirkstoffherstellung erfolgt mittlerweile nur noch in sehr begrenztem Umfang in Deutschland oder dem europäischen Wirtschaftsraum (EWR). Tabelle 2 zeigt exemplarisch die in der Arzneimitteldatenbank hinterlegten Länder der Wirkstoffherstellung ausgewählter Antiinfektiva (siehe Tabelle 2 Seite 28).

Da Probleme bei der Herstellung der Wirkstoffe mit einem Anteil von ca. 70 Prozent die größte Bedeutung bei Lieferengpässen zukommt,<sup>2</sup> ist es erforderlich, die Wirkstoffhersteller in der Arzneimitteldatenbank mindestens für versorgungs- und melderelevante Wirkstoffe vollständig zu erfassen. Da die Wirkstoffhersteller erst seit ca. 2005 systematisch vom BfArM erfasst werden und daher aktuell nicht vollständig sein können, wurde vom BfArM ein Verfahren entwickelt, das dem Zulassungsinhaber ermöglicht, die eigenen Arzneimitteldatensätze der nationalen Zulassungen in Bezug auf die Wirkstoffhersteller zu prüfen und einmalig zu aktualisieren.

Es ist geplant, die Vervollständigung in einem risikoabgestuften Verfahren hinsichtlich des Versorgungsrisikos der Arzneimittel durchzuführen. Im ersten Schritt sollen

- Arzneimittel mit einem erhöhten Versorgungsrisiko,
- verschreibungspflichtige Arzneimittel ohne Wirkstoffhersteller in der Arzneimitteldatenbank,
- betroffene Arzneimittel bei GMP<sup>9</sup>-non-Compliance-Meldungen (s. u.)

und im zweiten Schritt Arzneimittel mit meldepflichtigen Stoffen in Bezug auf Lieferengpässe erfasst werden.

### GMP-Non-Compliance-Meldungen

Sofern bei einer Überprüfung der Guten Herstellungspraxis (GMP-Inspektion)<sup>8</sup> einer Herstellungsstätte Non-Compliance festgestellt wird, sind die nationalen Zulassungsbehörden aufgefordert zu prüfen, ob aus der fehlenden Verfügbarkeit der dort hergestellten Produkte ein Versorgungsrisiko für Arzneimittel

**Tabelle 2: Auswertung der Arzneimittelfaktendatenbank (AMIS) bzgl. Wirkstoffherstellern für in Deutschland zugelassene und verkehrsfähige Arzneimittel zu den folgenden Wirkstoffen/Wirkstoffkombinationen\*:**

- Ampicillin/Sulbactam
- Piperacillin Natrium/Tazobactam Natrium
- Clindamycin

Wirkstoff (Kombination)	Herstellungsland	Anzahl Hersteller
Ampicillin + Sulbactam	China	2
	Indien	1
	Irland	1
	Italien	3
	Japan	1
	Mexiko	1
	Niederlande	1
	Österreich	1
	Spanien	2
	Türkei	3
	Vereinigte Staaten	1
Clindamycin	China	9
	Italien	2
	Puerto Rico	2
	Spanien	3
	Vereinigte Staaten	1
Piperacillin Natrium + Tazobactam Natrium	China	7
	Indien	2
	Italien	3
	Japan	2
	Korea, Republik	3
	Spanien	1

\* Die Liste ist unvollständig, da die Erfassung der Wirkstoffhersteller erst seit ca. zehn Jahren systematisch erfolgt.  
Quelle: AMIS, Stand: 27.04.2016

resultieren würde. BfArM und PEI prüfen in diesen Fällen medikamentöse Alternativen und geben ein entsprechendes Statement ab, auf dessen Basis die zuständigen Überwachungsbehörden entscheiden können, ob ein Produkt vom Markt zu nehmen ist. In Einzelfällen spricht das BfArM, nach gründlicher Nutzen-Risiko-Abwägung bei versorgungskritischen Arzneimitteln, auch Empfehlungen aus, Produkte trotz GMP-Mängel im deutschen Markt in den Verkehr zu bringen, wenn dadurch ein Versorgungsnotstand bei fehlenden therapeutischen Alternativen abgewendet werden kann.

Ein positives Statement des BfArM erhielt zum Beispiel das Zytostatikum Alkeran® mit dem Wirkstoff Melphalan nach Prüfung der Inspektionsergebnisse und des „Product Quality Impact Assessment“ des Wirkstoffherstellers. Damit konnte ein Versorgungsengpass abgewendet werden.

### FAZIT

Lieferengpässe beeinträchtigen in vielfacher Weise die Versorgungsqualität auch in Deutschland. Durch den Jour Fixe „Liefer- und Versorgungsengpässe“ können jetzt die notwendigen konkreten Maßnahmen beschlossen werden, um Versorgungsengpässe frühzeitig zu erkennen und ggf. zu beheben. Ob diese Maßnahmen tatsächlich zu einer Verbesserung führen werden, wird entscheidend auch davon abhängen, wie ernsthaft und lösungsorientiert alle Beteiligten im Jour Fixe mitwirken. Das BfArM hat bereits maßgeblich dazu beigetragen und wird dieses auch in Zukunft so fortsetzen.

### REFERENZEN

1. Bericht zu den Ergebnissen des Pharmadialogs; 12.04.2016; 23
2. BfArM-Jahresbericht 2014/15. 2016;62-65
3. Lieferengpassregister für Arzneimittel; [www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/amInformationen/Lieferengpaesse/LieferengpassTabelle.pdf](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/amInformationen/Lieferengpaesse/LieferengpassTabelle.pdf)
4. Lieferengpassmeldung für Arzneimittel; [www.bfarm.de/SharedDocs/Formulare/DE/Arzneimittel/Zulassung/amInformationen/LieferengpassMeldeformular.pdf](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Formulare/DE/Arzneimittel/Zulassung/amInformationen/LieferengpassMeldeformular.pdf)
5. Lieferengpässe von Humanarzneimitteln; [www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/amInformationen/Lieferengpaesse/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/amInformationen/Lieferengpaesse/_node.html)
6. [www.gesetze-im-internet.de/amg\\_1976/\\_29.html](http://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/_29.html)
7. [www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/amInformationen/Lieferengpaesse/jourfixe/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/amInformationen/Lieferengpaesse/jourfixe/_node.html)
8. Richtlinie für die Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel

## // Lieferengpässe bei Impfstoffen – Meldungen, Gründe und Auswirkungen //

### I. BEKEREDJIAN-DING

(PEI)

Impfstoffe gehören zu den bewährtesten und wirksamsten medizinischen Arzneimitteln, die zum Schutz vor Infektionserkrankungen eingesetzt werden. Sie aktivieren das Immunsystem und ermöglichen im gesunden Menschen den Aufbau eines Immungedächtnisses gegen den zu behandelnden Infektionserreger. Sie werden seit Jahren erfolgreich zur Bekämpfung von Erkrankungen wie Tetanus, Poliomyelitis, Diphtherie, Pertussis (Keuchhusten), Windpocken und Gelbfieber eingesetzt. Immer wieder kommt es zu Lieferengpässen bei Impfstoffen. Der folgende Beitrag informiert über Erfassung, Ursachen und Auswirkungen der Lieferengpässe von Impfstoffen.

Globale Impfprogramme ermöglichen die Ausrottung von Infektionserregern wie z.B. eines der Polioviren (Typ 2). Infolgedessen konnte in diesem Jahr weltweit die Impfung gegen Poliovirus Typ 2 eingestellt und der Impfstoff auf die zwei verbleibenden Poliovirusarten umgestellt werden.<sup>1</sup>

Ein wichtiger Aspekt der Schutzwirkung von Impfstoffen ist, dass auch Personen geschützt werden

können, die nicht geimpft sind, weil sie z. B. noch zu jung für die Impfung sind oder aufgrund bestimmter Erkrankungen nicht geimpft werden können. Dies ist dann möglich, wenn 80 bis 95 Prozent der Personen innerhalb einer Population geimpft werden und dadurch das Risiko einer Ansteckung auch für die Nichtgeimpften sinkt (Herdenimmunität). Die flächendeckende Versorgung mit Impfstoffen ist daher eine Grundvoraussetzung für das Erreichen eines ausreichenden Impfschutzes in der Bevölkerung. Immer wenn Impfungen nicht durchgeführt werden können, steigt das Risiko für Neuerkrankungen. Daher ist es ein wichtiges Ziel der Gesundheitsministerien und öffentlichen Gesundheitsinstitutionen, darunter das Robert Koch-Institut (RKI), die Länderbehörden und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), die umfassende Versorgung der Bevölkerung mit Impfstoffen sicherzustellen.

### LIEFERENGPASSMELDUNG FÜR IMPFSTOFFE AM PAUL-EHRLICH-INSTITUT

Seit Oktober 2015 werden auf der Website des PEI vom Hersteller gemeldete Lieferengpässe bei Impfstoffprodukten veröffentlicht.<sup>2</sup>

Ein Lieferengpass ist definiert als eine über voraussichtlich zwei Wochen hinausgehende Unterbre-

**Auflistungen der Lieferengpässe von Human-Impfstoffen**

Diese Seite bietet die Listen der aktuell bestehenden Lieferengpässe bei Impfstoffen für den Menschen gegen Infektionskrankheiten an. Die Listen werden ständig der aktuellen Situation angepasst.

Diese Listen machen keine Aussage über die Marktverfügbarkeit. Bedingt durch die Handelskette der Impfstoffe über den Großhandel in die Apotheke besteht die Möglichkeit, dass in einzelnen Apotheken oder Regionen ein Impfstoff nicht vorhanden ist, obwohl kein Lieferengpass erkennbar ist.

- Impfstoffe mit Lieferengpass
- Impfstoffe - einzelne Packungsgrößen nicht verfügbar
- Definition Lieferengpass
- Weitere Informationen

**Impfstoffe mit Lieferengpass**

Die folgenden Tabellen listen Impfstoffe, bei denen es zu Versorgungsengpässen kommen könnte.

In der Spalte Zusatzinformationen sind dann Alternativprodukte aufgeführt, wenn diese verfügbar sind. Details zu den alternativen Impfstoffen enthalten die Fach- und Gebrauchsinformationen, die über einen Link in der Spalte Zusatzinformationen erreichbar sind. Auch die weiterführenden Informationen zu dem nicht verfügbaren Impfstoff sind verlinkt.

Sind keine alternativen Impfstoffe verfügbar, so wird eine Handlungsempfehlung durch das Robert Koch-Institut / die Ständige Impfkommission (STIKO) gegeben. Per Klick auf das Wort "Handlungsempfehlungen" in der Spalte Zusatzinformationen erhalten Sie diese weitergehenden Informationen.

Falls noch keine Handlungsempfehlung zur Verfügung steht, wenn ein Lieferengpass in die Liste eingetragen wird, enthält die Übersicht den Hinweis "Handlungsempfehlung in Vorbereitung". Die Handlungsempfehlung wird ergänzt, sobald sie zur Verfügung steht.

Einen Newsletter, der tagesaktuell über neue Handlungsempfehlungen informiert, können Sie [hier bestellen](#).

**Standardimpfstoffe zur Grundimmunisierung für Säuglinge und Kleinkinder**

Die Grundimmunisierung von Säuglingen ist seit Juni erschwert. Es stehen aber Impfoptionen zur Verfügung.

Bezeichnung	Verfügbarkeit	PU, Kontakt	PZN	Melddatum	Zusatzinformation
Infanrix 1 Fertigspritze 308a/93 Diphtherie- Tetanus- Pertussis (azellulär, aus Komponenten)- Adsorbat- Impfstoff	Voraussichtlich Anfang 2017 wieder lieferbar	GSK-GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Tel.: 0800 1223355 E-Mail: <a href="mailto:service.info@gsk.com">service.info@gsk.com</a>	08706113	29.08.2016	Handlungsempfehlung der STIKO Infanrix in PharmNet
Infanrix-IPV+Hib 1 Fertigspritze + 1 Durchstechflasche 76a/97 Diphtherie- Tetanus- Pertussis (azellulär)- Poliomyelitis (inaktiviert) und Haemophilus-Typ b-Konjugat- Impfstoff	Voraussichtlich Februar 2017 wieder lieferbar	GSK-GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Tel.: 0800 1223355 E-Mail: <a href="mailto:service.info@gsk.com">service.info@gsk.com</a>	08627715	09.11.2016	Handlungsempfehlung der STIKO Infanrix-IPV+Hib in PharmNet
Infanrix-IPV+Hib 10 Fertigspritzen + 10 Durchstechflaschen 76a/97 Diphtherie- Tetanus- Pertussis (azellulär)- Poliomyelitis (inaktiviert) und Haemophilus-Typ b-Konjugat- Impfstoff	Voraussichtlich Anfang 2017 wieder lieferbar	GSK-GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Tel.: 0800 1223355 E-Mail: <a href="mailto:service.info@gsk.com">service.info@gsk.com</a>	08627721	19.07.2016	Handlungsempfehlung der STIKO Infanrix-IPV+Hib in PharmNet

Abbildung:

Ausschnitt Lieferengpassliste von Humanimpfstoffen; Stand 1.12.16

Quelle: [www.pei.de/lieferengpaesse-impfstoffe-human](http://www.pei.de/lieferengpaesse-impfstoffe-human)

chung einer Auslieferung des Herstellers im üblichen Umfang oder eine unerwartete deutlich vermehrte Nachfrage, der vom Hersteller nicht angemessen nachgekommen werden kann. Die Lieferengpassliste bietet Informationen darüber, welche Impfstoffe beim Hersteller nicht verfügbar sind und wie lange diese Impfstoffe nicht ausgeliefert werden können. Diese Informationen erhält das PEI von den Impfstoffherstellern, die sich auf Basis einer freiwilligen Verbindlichkeitserklärung dazu verpflichtet haben, alle Impfstofflieferengpässe an das PEI zu melden.

Die Mitarbeiter des PEI prüfen beim Eingang der Meldungen, ob es aufgrund der gemeldeten Lieferschwierigkeit zu einem Versorgungsmangel von Impfstoffen gegen bestimmte Infektionskrankheiten in den Apotheken bzw. Arztpraxen und damit für die Bevölkerung kommen könnte. Als Ergebnis dieser Prüfung erfolgt entsprechend der Versorgungssituation eine Einstufung in eine von drei Risikoklassen (siehe Kasten).

Risikoeinstufung der Lieferengpässe	
Einstufung der Lieferengpässe bei einzelnen Impfstoffprodukten in Risikoklassen	<p><b>Risikoklasse 1:</b> maximal vier Wochen und voraussichtlich kein Bedarf für ein oder mehrere Alternativprodukte <u>oder</u> <b>Verknappung: einzelne Verpackungsgrößen eines Produkts nicht lieferbar</b>, aber eine oder mehrere andere Verpackungsgrößen desselben Produkts lieferbar</p>
	<p><b>Risikoklasse 2: Produktlieferengpass (alle Verpackungsgrößen eines Produktes nicht mehr lieferbar)</b> voraussichtlicher Versorgungsengpass mit dem Produkt innerhalb des Zeitraums wird eine ausreichende Anzahl an Dosen mindestens eines Alternativimpfstoffs benötigt gleichwertige(r) Alternativimpfstoff(e) ist/sind verfügbar</p>
	<p><b>Risikoklasse 3: Produktlieferengpass</b> voraussichtlicher Versorgungsengpass betrifft das Produkt und alle gleichwertigen alternativen Produkte <b>alternativer Impfstoff ist nicht verfügbar</b> <b>Handlungsempfehlung notwendig</b></p>

### LIEFERENGÄSSE KÖNNEN AUCH NUR EINZELNE PACKUNGSGRÖSSEN BETREFFEN

Häufig sind von einem Lieferengpass nur bestimmte Verpackungsgrößen eines Impfstoffproduktes betroffen, beispielsweise 10x1-Fertigspritzen oder 1x1-Fertigspritzen. Auch solche Lieferengpässe werden von den Herstellern gemeldet und in einer Tabelle auf der Lieferengpassseite unter Angabe der betrof-

fenen Pharmazentralnummer (PZN) gelistet. Die Zeitspanne des Lieferengpasses ist in diesen Fällen meist deutlich kürzer als bei echten Produktlieferengpässen. Allerdings hat auch das Fehlen bestimmter Packungsgrößen Folgen für den Arzt oder Patienten: Impfsprechstunden und Praxen nutzen gern den Mengenrabatt und werden durch die Krankenkassen sogar dazu verpflichtet. Bei Impfstoffen, die selten angewendet werden oder vom Impfling in der Apotheke gekauft werden müssen, besteht hingegen ein Bedarf an einzelverpackten Impfstoffen. Unter Umständen kann also das Fehlen einer Packungsgröße durchaus dazu führen, dass Impfungen zeitlich verschoben werden müssen oder teurer werden.

### **RISIKOEINSTUFUNG UND MASSNAHMEN**

Eine wichtige Frage für die Risikoeinstufung eines Lieferengpasses ist, ob mindestens ein alternatives Impfstoffprodukt gegen den oder die gleichen Infektionserreger erhältlich ist, das in ausreichenden Mengen zur Verfügung gestellt werden kann. In diesem Fall erfolgt die Veröffentlichung des Lieferengpasses auf der PEI-Website unter Nennung aller alternativen Produkte. Ein solcher Impfstofflieferengpass wird als Risikoklasse 2 deklariert (siehe Kasten, Seite 31).

Kann die Versorgung auch über mindestens ein alternatives Impfstoffprodukt nicht sichergestellt werden, handelt es sich um einen Lieferengpass der Risikoklasse 3, d. h., es besteht die Gefahr, dass es zur Mangelversorgung der Bevölkerung kommen könnte. Die Mitarbeiter des Paul-Ehrlich-Instituts wenden sich in solchen Fällen an das Robert Koch-Institut, an dem die Ständige Impfkommission (STIKO) angesiedelt ist, mit der Bitte um Veröffentlichung einer Handlungsempfehlung als Hilfestellung für alle Beteiligten. Diese kann von einer zeitlichen Verschiebung der anstehenden Impfung über die Verwendung von mehreren Impfstoffen statt einem einzelnen bis hin zur bevorzugten Impfung bestimmter Risikopersonen reichen.

Beispielsweise könnte dem Ausfall eines Vierfachkombinationsimpfstoffes gegen Masern, Mumps, Röteln und Windpocken durch die Verwendung eines Dreifachkombinationsimpfstoffes gegen Masern, Mumps und Röteln und eine separate Impfung gegen Windpocken begegnet werden. Nicht immer sind diese Entscheidungen jedoch so einfach und häufig bedeutet das alternative Vorgehen Mehraufwand, Zusatzkosten und mehr Injektionen beim Impfling.

Auch steht der impfende Arzt häufig vor der Frage, ob er eine Impfserie mit dem Konkurrenzprodukt weiterführen sollte, oder vor der Schwierigkeit, dass das Konkurrenzprodukt für eine bestimmte Altersgruppe nicht zugelassen ist. Hier versuchen die STIKO, das RKI und das PEI Hilfestellungen zu geben, aber häufig sind die Empfehlungen und die ärztlichen Entscheidungen schwierig, weil keine wissenschaftlichen Daten zur Kompatibilität der unterschiedlichen Impfstoffprodukte vorliegen oder ein Impfstoffprodukt nicht in einer bestimmten Altersgruppe geprüft wurde. Die Mitarbeiter des PEI bemühen sich deshalb um die Harmonisierung der Zulassungsindikationen und führen wissenschaftliche Untersuchungen durch, die die Vergleichbarkeit von Impfstoffen in unterschiedlichen Alterskohorten prüfen.

Eine weitere mögliche Maßnahme ist der Import von EU-zertifizierten Impfstoffchargen aus dem europäischen Ausland. Dies ist u. a. möglich durch die Erklärung des Versorgungsmangels durch den Bund (§ 79 Absatz 5 AMG). Auch hier ist die Chargenprüfung sichergestellt. Dieses Vorgehen ist gravierenden Fällen vorbehalten.

### **TRANSPARENZ BEI LIEFERENGPÄSSEN VON IMPFSTOFFEN**

Ziel der seit Oktober 2015 allgemein zugänglichen Veröffentlichung von vom Hersteller gemeldeten Lieferengpässen ist es, die Transparenz durch übersichtliche und zeitnahe Informationen von Ärzten,

Apotheken und der Öffentlichkeit zu erhöhen. Für eine bessere Übersichtlichkeit werden die Produktlieferengpässe seit Januar 2016 in Kategorien unterteilt:

- Standardimpfstoffe zur Grundimmunisierung für Säuglinge und Kleinkinder
- Standardimpfstoffe für Kinder, Jugendliche und Erwachsene
- Reise- und Indikationsimpfstoffe
- Influenzaimpfstoffe
- Impfstoffe – einzelne Packungsgrößen nicht verfügbar

Zu jeder der Kategorien gibt es eine eigene Tabelle. Über diesen Tabellen findet sich eine kurze Zusammenfassung der aktuellen Liefersituation für die Impfstoffkategorie. Die Tabellen lassen sich bei Bedarf nach den Namen der Impfstoffprodukte, der Pharmazentralnummer (PZN) und dem Meldedatum sortieren.

Über die Website des PEI kann zusätzlich ein Newsletter abonniert werden, der aktuell über eine neue Handlungsempfehlung informiert und weitere Informationen aus dem Paul-Ehrlich-Institut liefert. Der Newsletter kann auf der Seite [www.pei.de/DE/service/newsletter/newsletter-node.html](http://www.pei.de/DE/service/newsletter/newsletter-node.html) abonniert werden.

### **VERSORGUNGSSITUATION MIT IMPFSTOFFEN**

Die Lieferengpässe dauern wenige Wochen bis mehrere Monate. Wichtig ist zu beachten, dass der Lieferengpass beim Hersteller nicht bedeuten muss, dass der Impfstoff zu diesem Zeitpunkt bei Großhändlern, Apotheken und Praxen nicht mehr verfügbar ist. Die Abnahme großer Mengen Impfstoff und eine entsprechende Vorratshaltung sorgen auf dem Markt für einen „Puffer“, der bei kurz andauernden Lieferengpässen häufig den Lieferausfall überbrücken kann. Über Lagerbestände von Impfstoffen liegen dem PEI keine Informationen vor.

Zudem kommt es durch unterschiedliche Strategien beim Einkauf und die Einbindung von Zwischenhändlern immer wieder zu großen regionalen Unterschieden in der Versorgung mit einem Produkt. Da dem PEI bezüglich der Lieferwege innerhalb Deutschlands kaum Informationen vorliegen, können solche regionalen Versorgungsprobleme nicht vorhergesagt werden.

Die Abbildung auf Seite 34 veranschaulicht die Lieferengpasslage bei Impfstoffen zur Grundimmunisierung von Säuglingen und Kleinkindern und bei Kombinationsimpfstoffen zur Auffrischung des Impfschutzes gegen Tetanus (Wundstarrkrampf), Diphtherie, Pertussis (Keuchhusten) und Polio (Kinderlähmung): Während Ausfälle von Drei-, Vier- und Fünffachkombinationsimpfstoffen für die Grundimmunisierung von Säuglingen durch die Sechsfachimpfstoffpräparate kompensiert werden können, führen die regelmäßig auftretenden Lieferengpässe bei den Sechsfachkombinationsimpfstoffen gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Polio, *Hämophilus influenzae* Typ B und Hepatitis B immer wieder zur Gefährdung der Impfstoffversorgung. Auch bei den Auffrischungsimpfstoffen kommen Lieferschwierigkeiten vor, die entweder zur Verschiebung der Impfung oder zum Einsatz von Impfstoffen mit anderen oder weniger Komponenten führen.

Regelmäßig auftretende Lieferengpässe bei Impfstoffen, die als Reiseimpfstoffe gelten, betreffen einen kleineren Teil der Bevölkerung, erregen aber viel Aufmerksamkeit, weil sie die Reisefreiheit einschränken. Das Fehlen von beispielsweise Typhus- oder Gelbfieberimpfungen kann zum Einreiseverbot führen oder ein höheres Risiko für eine Infektion nach sich ziehen. Die Lieferengpässe machen folglich eine frühzeitige Planung und gegebenenfalls Verschiebung von Reisen notwendig.

<p><b>GRUND- IMMUNISIE- RUNG</b></p> <p>Säuglinge und Kleinkinder</p>	<p><b>Sechsfachkombinationsimpfstoffe</b></p> <p><b>T D aP Hib IPV HepB</b></p> <p><b>Infanrix® hexa / Hexyon®</b></p> <p>wiederkehrend nur eines von zwei Produkten <u>lieferbar</u></p> <p><b>andere Kombinationsimpfstoffe</b></p> <p><b>T D aP Hib IPV</b></p> <p><b>Pentavac®/ Infanrix®-IPV+Hib</b></p> <p>zeitweise eines von zwei Produkten <u>nicht</u> lieferbar; <u>Ersatz</u> durch Sechsfachkombinationsimpfstoffe möglich</p>
<p><b>AUFFRISCH- IMPFSTOFFE</b></p> <p>gegen Tetanus Diphtherie Pertussis + Polio</p> <p>Kinder ab 36 Monate, Jugendliche und Erwachsene</p>	<p><b>Vierfachkombinationsimpfstoffe</b></p> <p><b>T D aP IPV</b> <b>Repevax®</b> <b>Boostrix® Polio</b></p> <p>zeitweise beide Produkte <u>nicht</u> lieferbar;</p> <p><b>Dreifachkombinationsimpfstoffe</b></p> <p><b>T D aP + IPV</b> * <b>IPV Merieux®</b></p> <p><b>Tdap Immun®, Boostrix®</b></p> <p><b>T D IPV</b> <b>Revaxis®</b></p> <p>dauerhaft zwischen einem und drei Impfstoffen <u>lieferbar</u> * Polio-Einzelimpfstoff wiederkehrend <u>nicht</u> lieferbar</p>

**Abbildung:**

**Lieferengpasssituation bei Impfstoffen, die gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis und Polio eingesetzt werden (Beispiel)**

Bei der Grundimmunisierung von Säuglingen kommen vorzugsweise Sechsfachkombinationsimpfstoffe zum Einsatz. Sie schützen vor Tetanus (T), Diphtherie (D), Pertussis (aP), Hämophilus influenzae Typ B (Hib), Poliomyelitis (IPV) und Hepatitis B (HepB). Die beiden in Deutschland zugelassenen Produkte sind jedoch immer wieder nicht lieferbar und müssen dann durch andere Impfstoffe, z. B. Fünffachkombinationsimpfstoff und zusätzliche Hepatitis-B-Impfung ersetzt werden. Auffrischimpfungen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen erfolgen mit Vierfachkombinationsimpfstoffen gegen Tetanus (T), Diphtherie (hier d wegen geringerem Antigengehalt), Pertussis (hier: ap wegen geringerem Antigengehalt) und Poliomyelitis (IPV). Sind diese Impfstoffe nicht erhältlich, kommen Impfstoffe mit drei oder weniger Komponenten infrage. Da jedoch auch bei diesen Produkten Lieferengpässe auftreten, kann es dazu kommen, dass vorübergehend die entsprechenden Impfungen nicht oder nur bei priorisierten Personengruppen vorgenommen werden können.

### GRÜNDE FÜR LIEFERENGPÄSSE

Die Herstellung von Impfstoffen ist ein komplexer und langwieriger Prozess und kann für Kombinationsimpfstoffe bis zu drei Jahren betragen. Dies setzt eine sehr langfristige Planung voraus und kann nicht kurzfristig an aktuelle Ereignisse, wie z. B. einen unerwarteten Mehrbedarf angepasst werden.

Die Gründe für Lieferengpässe sind vielfältig. Produktionsbedingte Lieferengpässe sind häufig dadurch bedingt, dass es zu auffälligen Ergebnissen bei einer der zahlreichen Qualitätskontrollen kommt. Das bedeutet z. B., dass es durch das Auftreten von Qualitätsmängeln bei einer Einzelkomponente eines Kombinationsimpfstoffs zur Verzögerung der Produktion von einem oder sogar mehreren Impfstoffprodukten kommen kann. Solche Qualitätsprobleme können beispielsweise auch auftreten, wenn aufgrund eines Mehrbedarfs von einem Impfstoff die Herstellungskapazität in einer Produktionsstätte gesteigert werden soll oder die Produktion aus anderen Gründen umgestellt wird. Jede Veränderung des Herstellungsprozesses kann dazu führen, dass die Produktqualität verändert oder beeinträchtigt wird. Impfstoffe müssen von hoher Qualität, sicher und wirksam sein. Aus diesem Grund unterliegen Impfstoffe, wie auch andere biomedizinische Arzneimittel, zusätzlich zur Zulassungspflicht ständigen Kontrollen im Verlauf der Herstellung sowie der staatlichen Chargenprüfung: In staatlichen Kontrolllaboren wie dem PEI wird die Qualität des Arzneimittels überprüft und erst dann die Impfstoffcharge für den Markt freigegeben. Wird in der Produktprüfung beim Hersteller oder im Rahmen der Chargenprüfung eine Abweichung von den vorgegebenen Qualitätsparametern festgestellt, muss die Charge verworfen werden. Dies kann im Einzelfall mehrere Hunderttausend Impfstoffdosen betreffen. Wenn nicht ausreichend weitere Chargen zur Verfügung stehen, kann dadurch die Impfstoffversorgung gefährdet werden.

Impfstoffprodukte müssen auch dann vom Markt genommen werden, wenn Sicherheitsbedenken aufgrund von Nebenwirkungsmeldungen bestehen. Das würde einen Lieferausfall bzw. einen Chargenrückruf nach sich ziehen, passiert allerdings sehr selten.

Lieferengpässe haben auch wirtschaftliche Ursachen: Die Impfstoffproduktion der in Deutschland und in der EU zugelassenen Impfstoffe beschränkt sich auf wenige Hersteller. Die Herstellung von Impfstoffen ist sehr komplex und aufwendig, da der logistische Aufwand hoch und die Produktion dadurch sehr teuer ist. Die Impfstoffherstellung setzt zudem einen hohen Grad der Spezialisierung voraus.

Kleinere Firmen konnten zunehmend dem Kostendruck nicht mehr standhalten, die Qualitätsanforderungen an die Herstellung nicht erfüllen oder die aufwendige Zulassung, die große klinische Prüfungen mit mehreren Tausend Teilnehmern voraussetzt, nicht finanzieren.

Die Impfstoffprodukte, die zur Verfügung stehen, werden weltweit produziert und eingesetzt. Aufgrund des langfristigen Herstellungsprozesses können Firmen auf einen akuten Mehrbedarf nur durch Verschiebung von Ware aus anderen Marktregionen reagieren. Eine Reservelagerung von Impfstoffprodukten findet im Allgemeinen nicht statt. Eine Steigerung der Produktion aufgrund eines Mehrbedarfs beispielsweise durch geänderte Impfempfehlungen der STIKO am RKI oder einen Lieferengpass beim Wettbewerber kann aus genannten Gründen nur mit Zeitverzögerung erfolgen.

### WEITERES VORGEHEN ZUR VERMEIDUNG VON LIEFERENGPÄSSEN BEI IMPFSTOFFEN

Die Nichtverfügbarkeit eines Impfstoffprodukts und Alternativimpfstoffprodukts im Großhandel, in der Apotheke und beim impfenden Arzt zum Zeitpunkt der vorgesehenen Impfung kann zur Folge haben, dass das Individuum nicht ausreichend geschützt werden kann und der Impfschutz in der Gesamtbevölkerung gefährdet ist.

Dem PEI obliegt es, im Rahmen der Lieferengpassmeldungen die Marktversorgungssituation in Deutschland einzuschätzen und in Zusammenarbeit mit dem BMG und dem RKI bei Bedarf Maßnahmen zu ergreifen, wie zum Beispiel den oben dargestellten Import von Impfstoffen aus anderen Ländern. Weitere Maßnahmen sind neben der Schulung von impfenden Ärzten Vorgaben zur Vorgehensweise, wie z. B. die Priorisierung von bestimmten Bevölkerungsgruppen (je nach Infektionsrisiko), die von RKI und STIKO in Zusammenarbeit mit dem PEI erarbeitet wurden (Epid. Bulletin 14, 11.4.2016).

Auf politischer Ebene wurde bereits der Dialog mit den Herstellern gesucht, um eine verbindliche Versorgung der Bevölkerung sicherzustellen. Aus dem Pharmadialog des Bundesministeriums für Gesundheit mit den pharmazeutischen Unternehmen sind Diskussionsforen entstanden, die die Problemlage gemeinsam adressieren. Neben vermehrter Transparenz bei Herstellung und Vertrieb muss auch über ökonomische Anreize und Sicherheiten sowie über Produktionsstandorte in der EU gesprochen werden.

### FAZIT

Häufig kommt es zu Lieferengpässen bei Impfstoffen. Für mehr Transparenz werden seit Oktober 2015 auf der Website des PEI Lieferengpässe für Impfstoffprodukte veröffentlicht. Zudem erfolgt eine Risikoeinstufung im Hinblick darauf, ob Alternativen zur Verfügung stehen oder tatsächlich eine Mangelversorgung droht. In einem solchen Fall wird eine Handlungsempfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) als Zusatzinformation auf der Lieferengpassliste veröffentlicht. Impfstoffe werden international hergestellt und vertrieben. Die Lieferengpassproblematik betrifft schon lange nicht mehr einzelne Staaten, sondern muss im europäischen und internationalen Kontext betrachtet werden. Hierfür wurden Foren auf europäischer und internationaler Ebene geschaffen und entsprechende Empfehlungen an die Politik und die Pharmahersteller ausgesprochen. Hervorzuheben sind hier die Aktivitäten der Europäischen Kommission, der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), der Leiter der Zulassungsbehörden (HMA, Heads of Medicines Agencies) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Im multinationalen Dialog mit den Herstellern müssen Lösungsstrategien gefunden werden, um eine gerechte und zuverlässige Impfstoffversorgung weltweit zu ermöglichen.

### REFERENZEN

1. WHO: Global eradication of wild poliovirus type 2 declared; <http://polioeradication.org/news-post/global-eradication-of-wild-poliovirus-type-2-declared/>
2. Auflistungen der Lieferengpässe von Humanimpfstoffen auf den Internetseiten des Paul-Ehrlich-Instituts: [www.pei.de/lieferengpaesse-impfstoffe-human](http://www.pei.de/lieferengpaesse-impfstoffe-human)

## // Sicherheit bei First-in-Man-Studien – In-vitro- und In-vivo-Forschung zur immunologischen Wirkung von TGN1412 und anderen monoklonalen Superagonisten //

C. VOLZ-ZANG

Z. WAIBLER

(PEI)

**Im März 2006 sorgte eine klinische Studie für große Aufregung: In einer First-in-Man-Studie im Vereinigten Königreich (UK) wurde der humanisierte monoklonale Antikörper TGN1412 sechs gesunden Probanden verabreicht. Bei allen Probanden kam es bereits kurz nach der Gabe des Antikörpers zu einer massiven Freisetzung von immunologischen Botenstoffen (Zytokinsturm) mit lebensbedrohlichen Symptomen. Vorangegangene Tierversuche hatten keine Hinweise auf besondere Risiken ergeben. Die schweren immunologischen Reaktionen kamen daher völlig überraschend. Forscher des PEI haben ein Mausmodell entwickelt, mit dem ein vergleichbarer Zytokinsturm vorhergesagt werden könnte.**

### HINTERGRUND

T-Zellen nehmen bei der spezifischen zellulären Abwehr des Körpers eine Schlüsselrolle ein. Damit nicht versehentlich gesunde Zellen des Körpers durch T-Zellen attackiert werden, sorgt ein mehrstufiges Signalsystem dafür, dass erst nach „Bestätigung“ durch weitere Signale die Immunantwort ausgelöst wird. Das Erstsinal – so das Postulat der klassischen Immunologie – ist die „Präsentation“ eines Antigens, beispielsweise eines Eiweißbruchstücks eines Krankheitserregers, auf sogenannten antigenpräsentierenden Zellen und die Erkennung durch den T-Zellrezeptor. Das prominenteste zweite kostimulatorische Signal ist die Bindung des CD28-Rezeptors auf der T-Zelle an CD80 oder CD86 auf der Oberfläche der antigenpräsentierenden Zelle. Üblicherweise benötigt es noch ein drittes Signal, die Zytokinstimulation der gleichen T-Zelle, um diese schlussendlich zu aktivieren.

Monoklonale Antikörper (mAK) beeinflussen das Immunsystem und sind für die Behandlung einer Vielzahl von Krankheiten zugelassen, darunter verschiedene Krebs-, Immun- und Infektionskrankheiten, sowie zur Prävention der Transplantatabstoßung. Im Jahr 2012 wurden in Europa bereits 26 mAK vermarktet, rund 350 mAK befanden sich in der Pipeline für die klinische Entwicklung.<sup>1</sup>

Während konventionelle gegen CD28 gerichtete mAK nur bei zusätzlicher Stimulierung des T-Zellrezeptors in der Lage sind, eine T-Zelle zu aktivieren, können superagonistische CD28-Antikörper ohne zusätzliches T-Zellrezeptor-Signal die Proliferation von T-Zellen induzieren.<sup>2</sup> TGN1412 ist ein solcher superagonistischer Antikörper: Er bindet direkt an CD28 und aktiviert antigenunabhängig und unabhängig von der Zytokinstimulation CD28-positive T-Zellen.

TGN1412 befand sich 2006 in der klinischen Entwicklung zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis und einer bestimmten Form der Leukämie. Vor der Erstanwendung beim Menschen war TGN1412 in verschiedenen Tiermodellen getestet worden. Diese Untersuchungen sind ein wichtiger Bestandteil der geforderten präklinischen Untersuchungen, um neben der Wirksamkeit auch potenzielle Risiken vor einer Anwendung beim Menschen abschätzen zu können. In diesen Tierversuchen hatte TGN1412 zu einer schnellen Aktivierung und Zunahme sogenannter immundämpfender regulatorischer T-Zellen geführt, die für die Ausgewogenheit des Immunsystems verantwortlich sind. Passend zu diesem Befund erwies sich TGN1412 bei Autoimmunerkrankungen im Tiermodell als wirksam und führte zu einer

## REFERENZEN

1. Reichert JM: Marketed therapeutic antibodies compendium. *MAbs*. 2012;4(3):413-415
2. Taams LS et al.: Human anergic/suppressive CD4(+)CD25(+) T cells: a highly differentiated and apoptosis-prone population. *Eur J Immunol*. 2001;31(4):1122-1131
3. Beyersdorf N et al.: Selective targeting of regulatory T cells with CD28 superagonists allows effective therapy of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med*. 2005;202(3):445-455
4. Perrin PJ et al.: Blockade of CD28 during in vitro activation of encephalitogenic T cells or after disease onset ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. 1999;163(3):1704-1710
5. TeGenero AG: TGN1412 Investigational Medicinal Product Dossier. [www.circare.org/foia5/tgn1412dossier.pdf](http://www.circare.org/foia5/tgn1412dossier.pdf)
6. Suntharalingam G et al.: Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med*. 2006;355(10):1018-1028
7. Waibler Z et al.: Signaling Signatures and Functional Properties of Anti-Human CD28 Superagonistic Antibodies. *PLoS ONE*. 2008;3(3):e1708
8. Waibler Z et al.: Toward experimental assessment of receptor occupancy: TGN1412 revisited. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(5):890-892
9. Weissmüller S et al.: ICOS-LICOS interaction is critically involved in TGN1412-mediated T-cell activation. *Blood*. 2012;119:6268-6277
10. Weißmüller S et al.: TGN1412 Induces Lymphopenia and Human Cytokine Release in a Humanized Mouse Model. *PLoS One*. 2016;11(3):e0149093
11. Bekanntmachung des Paul-Ehrlich-Instituts im Bundesanzeiger; Veröffentlichung 27.02.2012; [www.pei.de/SharedDocs/Downloads/bekanntmachungen/2012/08-2012-banz-at-27-07-2012-b3-bekannt-373.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/bekanntmachungen/2012/08-2012-banz-at-27-07-2012-b3-bekannt-373.pdf?__blob=publicationFile&v=2)
12. EMA: Strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products; Dokument Nr. CHMP/SWP/28367/07 (July 2007)

Zunahme anti-entzündlicher Zytokine.<sup>3,4</sup> Dieser Effekt sollte z. B. bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis genutzt werden. Vor der Ersterprobung beim Menschen wurden zudem Untersuchungen mit bestimmten Affenarten durchgeführt. Diese Tiere erhielten die 500-fache Dosis der später in der First-in-Man-Studie eingesetzten Menge des Antikörpers und zeigten keinerlei Anzeichen für eine Toxizität von TGN1412.<sup>5</sup>

Umso unerwarteter war der lebensbedrohliche Ausgang der First-in-Man-Studie im März 2006 in UK. Kurz nach Verabreichung von TGN1412 kam es bei allen sechs Probanden zu schweren Nebenwirkungen wie Fieber, Kopfschmerzen, Hypotonie und Lymphopenie und schließlich zu einem Multiorganversagen sowie bei einem Studienteilnehmer zum Verlust einzelner Zehen und Teilen von Fingern. Diese schwere lebensbedrohliche Entgleisung des Immunsystems machte eine intensivmedizinische Betreuung der Studienteilnehmer erforderlich und führte zu bleibenden Gesundheitsschäden. Die schweren Nebenwirkungen waren durch die lebensbedrohliche systemische Freisetzung von Zytokinen verursacht worden,<sup>6</sup> die als Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS, cytokine release syndrome) bezeichnet wird. Für eine solche Reaktion gab es in den Tierversuchen keinerlei Anhaltspunkte. Dies zeigt, dass das menschliche Immunsystem auf den superagonistischen CD28-Antikörper völlig anders reagiert als das Immunsystem von Ratten, Mäusen oder Affen, die im Vorfeld untersucht worden waren.

Wissenschaftler weltweit beschäftigen sich seit diesem Vorfall mit den immunologischen Prozessen in Verbindung mit dem Superagonisten TGN1412. Zentrale Fragen sind hierbei, wieso die bis dato als Goldstandard betrachteten präklinischen Studien mit Affen nicht prädiktiv waren, welche zellulären und molekularen Prozesse in die Aktivierung der TGN1412-stimulierten T-Zellen involviert waren und schließlich, ob es aussagekräftige Modelle zur präklinischen Testung solcher Substanzen geben kann.

## REZEPTORBINDUNG FÜR SICHERE DOSISFINDUNG

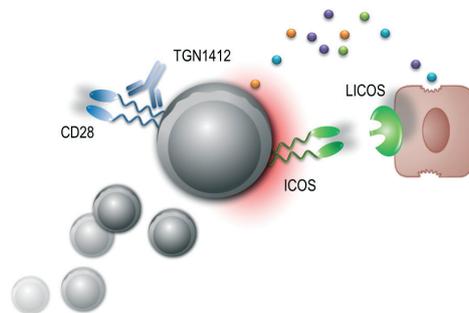
Immunologen des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) um Nachwuchsgruppenleiterin Priv.-Doz. Dr. Zoe Waibler forschen seit Jahren auf diesem Gebiet. 2008 veröffentlichten sie In-vitro-Befunde, die zeigten, dass es durch TGN1412 zu einer verzögerten, aber extrem langanhaltenden Kalziumantwort in naiven und Gedächtnis-CD4-T-Zellen kommt, die mit einer Aktivierung multipler intrazellulärer Signalwege assoziiert ist. Zusammen führte dies zu einer schnellen De-novo-Synthese großer Mengen inflammatorischer Zytokine, insbesondere von Interferon-gamma (IFN-gamma) und Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha).<sup>7</sup> Die Forscher entwickelten zudem ein durchflusszytometrisches Verfahren, das die experimentelle Abschätzung der Rezeptorbesetzung durch einen solchen superagonistischen Antikörper vor einer First-in-Man-Studie erlaubt und als ein Parameter für die Bestimmung des minimalen antizipierten Wirksamkeitslevels genutzt werden kann.<sup>8</sup> Das Ziel dieser Untersuchungen war es, eine bessere Basis für die Bestimmung sicherer Startdosen für First-in-Man-Studien mit solchen Wirkstoffen zu schaffen.

## IDENTIFIKATION EINES WICHTIGEN KOFAKTORS

Die schnelle Immunreaktion der Studienteilnehmer nach TGN1412-Gabe brachte die Forscher zudem auf die Idee, dass entweder Blut- oder Endothelzellen an den beobachteten Effekten beteiligt sein könnten. Mit ihnen kommt der Antikörper bei intravenöser Gabe zuerst in Kontakt. Die Wissenschaftler konzentrierten sich auf humane Nabelschnurendothelzellen (HUVEC, human umbilical vein endothelial cells), das am besten etablierte Modell für humane Endothelzellen. Die Forscher fanden heraus, dass sich periphere T-Zellen durch TGN1412 allein nicht stimulieren lassen, in Anwesenheit der Endothelzellen dagegen schon. Auf der Suche nach dem offenbar notwendigen Kofaktor untersuchten sie eine ganze Reihe kostimulatorischer Moleküle und machten schließlich die Interaktion zwischen dem

**Abbildung 1:**  
Die Interaktion zwischen ICOS und LICOS ist an der TGN1412-vermittelten T-Zell-Aktivierung beteiligt

Quelle: PEI



induzierbaren Kostimulator ICOS auf der T-Zelle des Immunsystems und seinem Liganden LICOS auf der Endothelzelle als Signal aus (siehe Abbildung 1).<sup>9</sup>

Erst durch dieses zweite Signal kommt es zur Aktivierung der T-Zelle. TGN1412 kann in Verbindung mit dem kostimulatorischen Signal eine antigenunabhängige T-Zellaktivierung herbeiführen. Die

antigenunabhängige Antwort bedeutet, dass – anders als bei einer physiologischen Immunantwort – durch diesen Agonisten nicht ein spezifischer T-Zellklon mit einem jeweils spezifischem T-Zellrezeptor aktiviert wird, sondern viele verschiedene. Die Fähigkeit dieses Superagonisten, eine antigenunabhängige polyklonale T-Zellaktivierung herbeizuführen, zeigt zwar zum einen das enorme therapeutische Potenzial, gleichzeitig aber auch die Risiken solcher immunaktivierenden Antikörper auf.

### MAUSMODELL KANN ZYTOKINSTURM VORHERSAGEN

In ihren neuesten Arbeiten haben die Wissenschaftler nach Möglichkeiten gesucht, solche schweren Nebenwirkungen als Folge immunologischer Reaktionen vor einer Erstanwendung beim Menschen besser als bisher abschätzen zu können.<sup>10</sup> Sie gingen dabei der Frage nach, ob humanisierte Mausmodelle hierfür geeignet sein könnten. Sie verwendeten sogenannte Knockout-Mäuse, bei denen spezifische Gene des Immunsystems der Maus ausgeschaltet und durch Zellen des Immunsystems aus dem menschlichen Blut ersetzt sind. Der Suche nach einem geeigneten Mausmodell zur Humanisierung und der „Bestückung“ der Tiere mit Zellen des humanen Immunsystems kam dabei eine große Bedeutung zu.

Für ihre Untersuchungen verwendeten die Forscher außer TGN1412 auch den mAK Muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3<sup>®</sup>), von dem ebenfalls bekannt ist, dass er schwere Zytokinstürme auslösen kann. Muromonab-CD3 erhielt 1986 die Zulassung in Europa und war weltweit der erste zugelassene mAK. Er wurde zur Verhinderung der steroidresistenten akuten soliden Organabstoßung eingesetzt, wurde aber aufgrund der schweren Nebenwirkungen, die er auslösen kann, inzwischen vom Markt genommen.<sup>11</sup> Sowohl nach Gabe von TGN1412 als auch von Muromonab-CD3 konnten die Wissenschaftler in

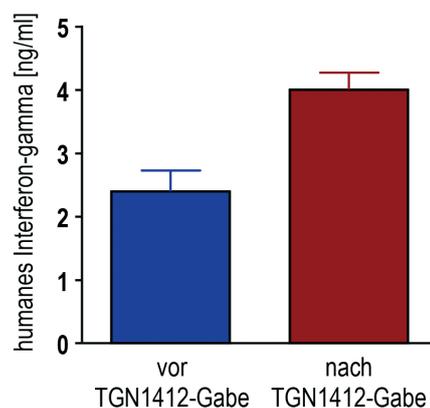
den Blutproben der Tiere eine Freisetzung humaner Zytokine feststellen. So nahm beispielsweise das Zytokin IFN-gamma nach Antikörpergabe erheblich zu (Abbildung 2).

Die Wissenschaftler beobachteten zudem weitere Effekte, die der Wirkung der mAK beim Menschen entsprechen. Dazu gehört u. a. der Verlust aller Leukozyten (weißen Blutzellen) nach TGN1412-Gabe (Abbildung 3, Seite 40).

Nach Muromonab-CD3-Gabe konnten die Forscher einen selektiven Verlust von T-Zellen beobachten sowie die Runterregulation bestimmter Oberflä-

**Abbildung 2:**  
Freisetzung des humanen Zytokins IFN-gamma nach Gabe von TGN1412 in humanisierten Mäusen

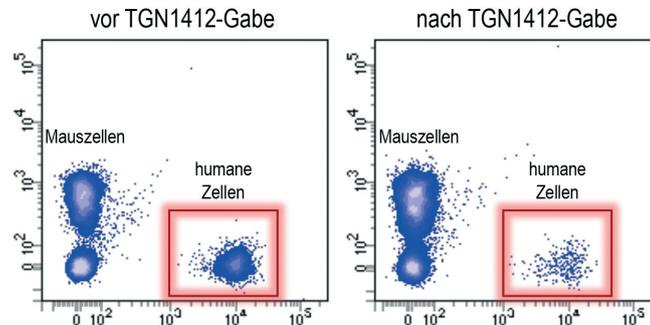
Quelle: PEI



**Abbildung 3:  
Nachweis schwerer Immun-  
reaktionen durch Antikörper  
wie TGN1412 (mittels FACS)**

Während Immunzellen der Maus  
nicht betroffen sind, nehmen  
menschliche Immunzellen stark ab.

Quelle: PEI



chenmarker (CD3) auf den  
noch verbleibenden T-Zellen.  
Beides sind typische Phäno-  
mene, die nach Gabe von Mu-  
romonab-CD3 im Menschen  
zu sehen sind.

Noch eindrucksvoller als diese  
zellulären und molekularen  
Veränderungen waren jedoch  
die klinischen Symptome: Die  
Körpertemperatur der Tiere

nahm innerhalb kurzer Zeit nach Antikörpergabe zum Teil drastisch ab. Dies ist ein deutliches Krankheitszeichen bei Mäusen, vergleichbar mit hohem Fieber beim Menschen. Auch der Gesamtzustand der Mäuse verschlechterte sich wenige Stunden nach Gabe von Muromonab-CD3 oder TGN412 erheblich. Über die Symptomatik und die Blutproben können in diesem Mausmodell frühzeitig unerwünschte Effekte sichtbar gemacht werden, ohne vorab bereits im Detail wissen zu müssen, wonach gesucht wird. „Dies ist ein erheblicher Nutzen dieses Modells“, erläutert Waibler die Ergebnisse. Zwar ist das Tiermodell sehr aufwendig, es eröffnet jedoch die Möglichkeit einer höheren Sicherheit vor der Erstanwendung beim Menschen bei der klinischen Prüfung von mAK, für die eine T-Zell-vermittelte Reaktion denkbar ist und als schwere Immunreaktion ausgeschlossen werden soll.

So vielversprechend diese Ergebnisse auch sind, gibt es jedoch auch klare Limitationen. Mit diesem Tiermodell werden vor allem immunologische Effekte sichtbar, die über T-Zellen des Immunsystems vermittelt werden. Sollen andere Substanzen getestet werden, die beispielsweise andere Zellen zum Ziel haben, muss zuvor ein geeignetes Modell identifiziert und etabliert werden.

Mitarbeiter des PEI forschen nicht nur intensiv an den Mechanismen, die der TGN1412-bedingten T-Zell-aktivierung zugrunde liegen, sondern sie gingen unmittelbar nach dem Vorfall auch der Frage nach, wie sich mit Hilfe regulatorischer Vorgaben eine solche Katastrophe verhindern lassen könnte, und waren maßgeblich an der Formulierung einer neuen europäischen Guideline beteiligt.<sup>12</sup>

**FAZIT**

Das Immunsystem des Menschen ist ein hochkomplexes und über viele verschiedene Mechanismen präzise gesteuertes System. Das Wissen über die zellulären und molekularen Vorgänge hat zwar in den letzten Jahren erheblich zugenommen, vieles ist aber weiterhin unbekannt. Der tragische Vorfall im Rahmen der First-in-Man-Studie im Vereinigten Königreich mit TGN1412 im März 2006 hat einmal mehr deutlich gemacht, dass Ergebnisse aus Tierversuchen nicht 1:1 auf Menschen übertragbar sind und weitere Anstrengungen unternommen werden müssen, um Tiermodelle zu entwickeln, die noch zuverlässigere Vorhersagen über die Wirkung neuer Arzneimittel beim Menschen erlauben. Die Erkenntnisse aus dem Vorfall haben sowohl zu regulatorischen Veränderungen als auch zu intensiven Forschungsanstrengungen geführt. Forscher des PEI haben experimentell sowohl zum molekularen Verständnis der immunologischen Vorgänge durch solche Superagonisten beigetragen, als auch ein Mausmodell entwickelt, das eine bessere Vorhersage T-Zell-vermittelter Reaktionen erlaubt als bisherige Tiermodelle.

## NEUES IN KÜRZE

**EXJADE® (DEFERASIROX): RISIKO VON MEDIKATIONSFEHLERN AUFGRUND NEUER DARREICHUNGSFORM UND NEUER DOSIERUNG**

Exjade® mit dem Wirkstoff Deferasirox zur Behandlung bestimmter chronischer transfusionsbedingter Eisenüberladungen war bisher in Tablettenform zur Herstellung einer Suspension verfügbar. Nun erfolgt die Einführung von Filmtabletten als neue Darreichungsform. Diese sollen langfristig die Tabletten zur Herstellung einer Suspension ablösen. Während der Umstellungsphase, die in Deutschland voraussichtlich bis Herbst 2017 andauern wird, werden beide Darreichungsformen parallel für die Patienten verfügbar sein.

Da die Filmtabletten eine höhere Bioverfügbarkeit aufweisen, werden diese in geringeren Dosierungen eingesetzt. Bei der Umstellung von Patienten auf Filmtabletten sollte die Dosis der Filmtabletten um 30 Prozent geringer sein als die Dosis der Tabletten zur Herstellung einer Suspension, gerundet auf die nächste ganze Zahl an Tabletten.

Werden Verschreibungen nur mit dem Arzneimittelwirkstoff ausgestellt, jedoch ohne Angabe der Darreichungsform oder der Stärke, besteht das Risiko von Dosierungs- bzw. Medikationsfehlern. Um Dosierungsfehler zu vermeiden, ist es wichtig, die Darreichungsform, die berechnete Gesamtdosis pro Tag und die Stärke der Tabletten auf der Verschreibung anzugeben.

Zur Verringerung dieses Risikos von Medikationsfehlern wurde als zusätzliche risikominimierende Maßnahme Schulungsmaterial<sup>1</sup> EU-weit beauftragt, welches u. a. konkrete Dosierungsempfehlungen für die Umstellung liefert. Neben dem Schulungsmaterial für Ärzte wurde auch eine Patientenbroschüre erstellt, die Betroffene für das Thema sensibilisieren und von den Ärzten ausgehändigt werden soll. Die vom BfArM genehmigten Schulungsmaterialien wurden Anfang Oktober 2016 an alle potenziell verordnenden Ärzte postalisch versendet.

1. European Medicines Agency (EMA): Measures to avoid medication errors with Exjade. 22.04.2016; (Abruf 17.11.2016)

**MIRVASO® (BRIMONIDIN): EXAZERBATION DER ROSAZEA – NEUE ANWENDUNGSEMPFEHLUNGEN**

Das Arzneimittel Mirvaso® 3 mg/g Gel wird zur symptomatischen Behandlung des Rosazea-Gesichtserythems bei Erwachsenen angewendet. Mirvaso® enthält Brimonidin, einen hoch selektiven alpha2-adrenergen Rezeptoragonisten, der bei kutaner Anwendung im Gesichtsbereich das Erythem durch direkte kutane Vasokonstriktion verringert.<sup>1</sup>

In klinischen Studien trat bei 16 Prozent der behandelten Patienten nach Anwendung von Brimonidin-Gel eine Verschlimmerung der Rosazea-Symptomatik auf. Nach Absetzen der Therapie bildete sich diese unerwünschte Arzneimittelwirkung bei der Mehrzahl der Patienten zurück.

Als risikomindernde Maßnahme wurde deshalb im September 2016 auf europäischer Ebene eine Änderung der Anwendungsempfehlungen beschlos-

sen,<sup>2</sup> die jetzt zeitnah in die Produktinformation aufgenommen wird: Die Behandlung sollte anfangs für mindestens eine Woche mit einer kleineren Menge Gel (weniger als die maximale Menge) durchgeführt werden. Danach kann die Gelmenge, abhängig von der Verträglichkeit und dem Ansprechen des Patienten auf die Therapie, schrittweise erhöht werden.

Wenn sich die Rosazea-Symptome während der Behandlung mit Mirvaso® verschlechtern (verstärkte Rötung oder Brennen), soll der Patient die Behandlung unterbrechen und seinen Arzt aufsuchen. Es ist wichtig, dass die maximale Dosis (fünf erbsengroße Mengen) und Häufigkeit der Anwendung (einmal täglich) nicht überschritten werden.

Zusätzlich wurde im Ergebnis des kürz-

lich durchgeführten PSUSA-Verfahrens (PSUR Single Assessment) zu Brimonidin ein übermäßiges Weißwerden (Blässe) der Haut am Auftragungsort des Gels als neue Nebenwirkung in die Produktinformationen aufgenommen.<sup>3</sup>

1. Fachinformation Mirvaso® 3 mg/g Gel

2. EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) – Minutes from the meeting on 30 August – 02 September 2016. EMA/PRAC/693633/2016; [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2016/11/WC500216152.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2016/11/WC500216152.pdf)

3. EMA: Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation. Active substance: brimonidine (centrally authorised product only); Procedure No. EMEA/H/C/PSUSA/00010093/201602. EMA/621470/2016; [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Conclusion/human/002642/WC500216461.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/002642/WC500216461.pdf)

## NEUES IN KÜRZE

### NEUE KENNZEICHNUNG VON ANGEORDNETEM UND BEHÖRDLICH GENEHMIGTEM SCHULUNGSMATERIAL

Die Bundesoberbehörden BfArM und PEI informieren über die geplante Kennzeichnung von angeordnetem und behördlich genehmigtem Schulungsmaterial mit nebenstehendem Logo. Dieses



Logo wird zukünftig regelmäßig beim Versand von ausschließlich angeordnetem und behördlich genehmigtem Schulungsmaterial an Angehörige der medizinischen Heilberufe und Patienten Anwendung finden. Die eindeutige Kennzeichnung mit einem regelmäßig verwendeten gleichartigen Logo dient der Verbesserung der Arzneimittelsicherheit. Damit sollen die Adressaten von Schulungsmaterial verlässlicher als bisher erreicht werden. So wird auf diese Materialien gezielt hingewiesen und zudem ein hoher Wiedererkennungswert für angeordnetes und behördlich genehmigtes Schulungsmaterial erzielt. Das Logo wird sich nicht nur auf dem äußeren Umschlag, sondern nach Möglichkeit auch auf dem Schulungsmaterial selbst befinden.

#### Was ist Schulungsmaterial?

Schulungsmaterialien (engl. „educational material“) beinhalten ergänzende Informationen, die für die sichere Anwendung des betreffenden Arzneimittels von Bedeutung sind und ergänzend zur Fach- sowie Gebrauchsinformation für bestimmte Arzneimittel auf Anordnung der Behörde zur Verfügung gestellt werden müssen. Ergänzendes Schulungsmaterial ist möglicher Bestandteil der 2005 eingeführten Risikomanagementpläne (weitere Erläuterungen zu RMP unter [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) → Arzneimittel → Pharmakovigilanz → Risikomanagementpläne). Inhalte von Schulungsmaterialien werden als zusätzliche Maßnahme zur Minimierung des Anwendungsrisikos im RMP festgelegt. Deren Bereitstellung ist in bestimmten Fällen erforderlich, um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für diese Arzneimittel bei der Anwendung zu gewährleisten. Wurde Schulungsmaterial mit Erteilung

der Zulassung angeordnet, kann ein Inverkehrbringen des Arzneimittels erst erfolgen, wenn entsprechend abgestimmte und von der Behörde genehmigte Materialien den Adressaten zur Verfügung gestellt werden. Schulungsmaterial kann unterschiedlich gestaltet sein, wobei mehrere Formate gleichzeitig zum Einsatz kommen können, z. B.:

- Broschüren für Angehörige der Heilberufe (Ärzte, Apotheker, Pflegepersonal)
- Broschüren für Patienten (Informationsbroschüren, Therapiepässe, Notfallausweise etc.)
- Checklisten (Ärzte, Apotheker, Pflegepersonal, Patienten)
- Schulungsmaterialien in Form von verpflichtenden Vor-Ort-Schulungen bzw. Videos zur Schulung und Anleitung der korrekten Applikation, Bildmaterial, Hinweise auf Homepage etc.
- Poster

Die Notwendigkeit von Schulungsmaterialien kann für eine bestehende Zulassung auch nachträglich zu jedem Zeitpunkt mittels Auflage angeordnet werden.

#### Hintergrund für die Einführung des Logos

Anlass für die neue deutliche Kennzeichnung von angeordnetem, genehmigtem Schulungsmaterial waren Hinweise der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) auf ein vermutlich nicht nur ausnahmsweise, sondern grundsätzlich bestehendes Problem, dass beauftragtes Schulungsmaterial beim Empfänger offenbar leicht mit Werbung verwechselt und dann sogleich entsorgt wird, sodass es seinen Zweck nicht erfüllen kann. Informationsverluste und -defizite zur sicheren, bestimmungsgemäßen Anwendung der betroffenen Arzneimittel sind so programmiert.

In einem konkreten Fall wurde Schulungsmaterial, das vor der Einführung einer neuen Wirkstärke eines Arzneimittels an medizinisches Fachpersonal versendet worden war, um Überdosierungen durch Medikationsfehler zu vermeiden, ohne weitere Kenntnisnahme entsorgt. Bei der AkdÄ wurde in der Folge ein UAW-Verdachtsfall auffällig, in dem genau diese Verwechslung aufgetreten war. In der

Folge kam es zu Nebenwirkungen durch Überdosierung im Zusammenhang mit der neuen Wirkstärke. Der korrekte Versand des Schulungsmaterials ist dem BfArM vom zuständigen pharmazeutischen Unternehmer bestätigt worden. Das Schulungsmaterial ist aber offenbar nicht als solches erkannt worden.

Die Bundesoberbehörden und die AkdÄ halten es daher für angebracht, dass behördlich angeordnetes und genehmigtes Schulungsmaterial sich optisch schon von außen klar von anderen Postsendungen unterscheidet. Das BfArM hat die Abstimmung für eine geeignete Kennzeichnung mit dem PEI, der AkdÄ und den Verbänden der pharmazeutischen Industrie aktiv vorangetrieben. Gemeinsam mit allen Beteiligten ist das dargestellte Logo erarbeitet worden.

#### Warum wird für das Logo eine „blaue Hand“ verwendet?

Den Bundesoberbehörden wie der AkdÄ war es wichtig, dass das Logo farblich und auffällig ist und in der Form Analogien zu der seit Jahrzehnten etablierten roten Hand des Rote-Hand-Briefes aufweist, damit ein Wiedererkennungswert bei den Angehörigen der medizinischen Heilberufe gewährleistet ist und erkennbar wird, dass es sich bei den versendeten Unterlagen um wichtige Informationen zur sicheren Anwendung des jeweiligen Arzneimittels handelt.

#### 5. NATIONALE IMPFKONFERENZ 2017

Die Bundesländer Bremen und Niedersachsen laden am 10. und 11. Mai 2017 zur 5. Nationalen Impfkonzferenz in die Weser-Ems-Hallen in Oldenburg ein. Die Einladung richtet sich insbesondere an Mitglieder von Gesundheitsfachberufen und Ärzten aus der ambulanten, stationären und betriebsärztlichen Versorgung sowie des öffentlichen Gesundheitsdienstes, an Wissenschaftler, an Vertreter der Kostenträger und der Impfstoffhersteller.

Mehr Infos unter: [nationale-impfkonzferenz.de](http://nationale-impfkonzferenz.de)

# NEUES IN KÜRZE

## DREI JAHRE PHARMAKOVIGILANZ-GESETZGEBUNG – BERICHT DER EUROPÄISCHEN KOMMISSION

Im Juli 2012 trat die neue europäische Pharmakovigilanzgesetzgebung in Kraft. Eine der wesentlichen Neuerungen war die Einrichtung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA, um die Pharmakovigilanz in der EU weiter zu stärken. Die Europäische Kommission hat inzwischen einen Dreijahresbericht für die Zeit zwischen Juli 2012 und Juli 2015 und damit über die ersten drei Jahre nach Implementierung der neuen Gesetzgebung veröffentlicht. Darin werden die Aktivitäten des EU-Systems im Hinblick auf die Überwachung und das Management der Sicherheit von Arzneimitteln für den Menschen beschrieben. Die Dreijahresanalyse zeigt, dass das neue System erfolgreich dazu beigetragen hat, Hinweise auf Sicherheitsprobleme schneller als früher zu detektieren. Dies ermöglicht den Experten, in der Regulation von Arzneimitteln entsprechend schnell Maßnahmen zum Schutz der Patienten zu ergreifen. Zu den Maßnahmen beziehungsweise Erfolgen des neuen Systems gehören

- die Einführung der Risiko-Management-Pläne, die Studien und Risikominimierungsmaßnahmen beinhalten, um wichtige potenzielle Risiken zu erfassen und adäquat auf sie zu reagieren.
- die Verbesserung des Reporting von Nebenwirkungen. So hat die direkte Meldung von Verdachtsfallmeldungen von Nebenwirkungen durch die Patienten um 50 Prozent zugenommen.
- Annähernd 200 Sicherheitssignale wurden bis Ende 2014 durch den PRAC untersucht und bewertet.
- In regelmäßigen Abständen wird in PSURs (periodic safety update reports) das Nutzen-Risiko-Verhältnis der zugelassenen Arzneimittel überprüft. Mehr als 12.000 PSURs wurden von den Mitgliedstaaten für national zugelassene Arzneimittel bewertet. Zudem überprüfte und finalisierte der PRAC mehr als 900 Assessments für zentral zugelassene Arzneimittel oder aktive Substanzen, die in national und zentral zugelassenen Arzneimitteln enthalten sind.
- Der PRAC führte 31 sicherheitsbezogene Verfahren (Referrals) durch.
- Jährlich werden rund 200 Pharmakovigilanz-Inspektionen durchgeführt.
- Durch neue Leitlinien wurde ein deutlicherer Fokus auf Medikationsfehler gelegt und die Zahl der Nebenwirkungsberichte aufgrund von Medikationsfehlern von rund 4.500 im Jahr 2012 auf mehr als 7.000 im Jahr 2014 gesteigert.

Mehr Informationen unter: [ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacovigilance/pharmacovigilance-report-2012-2014\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacovigilance/pharmacovigilance-report-2012-2014_en.pdf)

## METRONIDAZOL: HEPATOTOXISCHE NEBENWIRKUNGEN BEI PATIENTEN MIT COCKAYNE-SYNDROM

Im Rahmen eines Signal-Bewertungsverfahrens hat der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) im September 2016 Änderungen der Produktinformationen metronidazolhaltiger Arzneimittel (außer für Arzneimittel für die äußere Anwendung auf der Haut) beschlossen. Zu ergänzen sind Hinweise zur Behandlung von Patienten mit Cockayne-Syndrom.

Das Cockayne-Syndrom ist eine seltene autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die zu einer eingeschränkten Lebenserwartung führt. Metronidazol ist ein Antibiotikum mit relativ breitem Indikationsspektrum, das u. a. häufig zur Eradikation von *Helicobacter pylori* sowie zur Behandlung der durch *Clostridium difficile* ausgelösten pseudomembranösen Colitis angewendet wird. In der Literatur sind mehrere Fälle schwerer hepatotoxischer Nebenwirkungen, einige mit

tödlichem Ausgang, bei Patienten mit Cockayne-Syndrom unter systemischer Metronidazoltherapie beschrieben. Der PRAC kam zu der Schlussfolgerung, dass folgende Hinweise in der Fachinformation metronidazolhaltiger Arzneimittel (außer für Arzneimittel für die äußere Anwendung auf der Haut) aufzunehmen sind:

### „Abschnitt 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Fälle mit schwerer Hepatotoxizität/akutem Lebersversagen einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang und einem sehr schnellen Einsetzen nach der Behandlungseinleitung bei Patienten mit Cockayne-Syndrom wurden bei Arzneimitteln beobachtet, die Metronidazol für die systemische Anwendung enthalten. Bei dieser Population sollte Metronidazol daher nach

einer sorgfältigen Risiko-Nutzen-Analyse und nur dann verwendet werden, falls keine alternative Behandlung zur Verfügung steht. Vor dem Therapiebeginn sowie während und im Anschluss an die Behandlung müssen Leberfunktionstests durchgeführt werden, bis sich die Leberfunktion wieder im normalen Bereich befindet bzw. bis die Ausgangswerte wieder erreicht sind. Falls die Leberwerte während der Behandlung deutlich erhöht sind, sollte das Arzneimittel abgesetzt werden.

Patienten mit dem Cockayne-Syndrom sollten angewiesen werden, Symptome für eine potenzielle Leberschädigung unverzüglich ihrem Arzt zu melden und die Einnahme von Metronidazol zu beenden.“

Für die Gebrauchsinformation wurden ähnlich lautende Hinweise in laienverständlicher Sprache verabschiedet.



## AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

### 14.12.2016 VERRINGERUNG DES RISIKOS VON BLUTUNGEN UNTER NEUEN ORALEN ANTIKOAGULANZIEN – AKTUALISIERUNG ZUM INFORMATIONSBRIEF VOM 05.09.2013

Das BfArM weist darauf hin, dass die Empfehlungen im Informationsbrief vom 05.09.2013 zu den neuen Antikoagulanzen Eliquis® (Apixaban), Pradaxa® (Dabigatran) und Xarelto® (Rivaroxaban) zur Minimierung des Blutungsrisikos auch für das Mitte 2015 zugelassene Arzneimittel Lixiana® (Edoxaban) gelten und dass für das Arzneimittel Pradaxa® (Dabigatran) mit Praxbind® (Idarucizumab) seit Ende Januar 2016 ein spezifisches Antidot zur Verfügung steht.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

### 13.12.2016 AMMONAPS® (NATRIUMPHENYLBUTYRAT) TABLETTEN UND GRANULAT: ANWENDUNG NUR BEI FEHLEN VON BEHANDLUNGSMOGLICHKEITEN

Vor dem Hintergrund aufgetretener Mängel in der Herstellungsstätte von Ammonaps® (Natriumphenylbutyrat) informiert Swedish Orphan Biovitrum International AB (Sobi) über einstweilige Vorsichtsmaßnahmen zur Anwendung von Ammonaps® Tabletten und Granulat. Diese sollten nur dann angewendet werden, wenn keine anderen natrium- oder glycerolphénylbutyrathaltigen Arzneimittel zur Verfügung stehen. Sind für Patienten mit Magensonde oder Gastrostoma andere phenylbutyrathaltige Arzneimittel ungeeignet, kann bei diesen Patienten weiterhin Ammonaps® Granulat angewendet werden.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

### 06.12.2016 METHYLPREDNISOLONHALTIGE ANTIALLERGIKA ZUR INJEKTION, DIE SPUREN VON KUHMITCHEIWEISS ENTHALTEN: RISIKO ALLERGISCHER REAKTIONEN

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat am 1. Dezember 2016 auf Antrag von Kroatien ein Risikobewertungsverfahren gestartet. Es umfasst Arzneimittel zur Injektion mit dem Wirkstoff Methylprednisolon, die als Zusatzkomponente Laktose aus Kuhmilch (und damit Spuren von Milcheiweiß) enthalten. Die zur Behandlung von schweren, sich rasch entwickelnden allergischen Reaktionen zugelassenen Arzneimittel hatten aufgrund der Kuhmilcheiweißkomponente bei Kuhmilchallergikern zu schweren allergischen Reaktionen geführt. In Deutschland gibt es keine betroffenen Zulassungen. Details zu dem Verfahren können bei der EMA abgerufen werden: Medicinal products containing lactose of bovine origin for IV/IM use in acute allergic reactions.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

### 21.11.2016 LEVETIRACETAMHALTIGE LÖSUNGEN ZUM EINNEHMEN: RISIKO EINER ÜBERDOSIERUNG DURCH MEDIKATIONSFEHLER

Die betroffenen Unternehmen informieren in einem Rote-Hand-Brief, dass es bei der Verabreichung von Levetiracetamlösung (100 mg/ml) zum Einnehmen in mehreren Fällen zu einer versehentlichen, bis zu zehnfachen Überdosierung, insbesondere bei Kindern im Alter bis zu elf Jahren gekommen war. Als Ursache wurde die Verwendung einer falschen Dosiervorrichtung identifiziert. Überdosierung von Levetiracetam kann zu herabgesetztem Bewusstsein, Atemdepression und Koma führen. Die Unternehmen machen auf die Notwendigkeit der sorgfältigen Verordnungs-, Abgabe- und Anwendungspraxis aufmerksam.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

### 14.11.2016 ARZNEIMITTELZULASSUNGEN UNTER VERWENDUNG VON STUDIEN DER FIRMA ALKEM LABORATORIES LTD. IN INDIEN: RUHEN DER ZULASSUNGEN

Das BfArM hat mit Bescheid vom 13. Oktober 2016 vorläufig das Ruhen einer generischen Arzneimittelzulassung angeordnet, deren Grundlage Studien der Firma Alkem Laboratories Ltd. in Indien waren. Damit wird der Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission vom 8. September 2016 umgesetzt. Die Bedenken gehen auf eine gemeinsame Inspektion des niederländischen Inspektorats IGZ und des BfArM zurück, bei der deutliche Mängel des Qualitätssystems 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 als nicht valide angesehen und können daher nicht mehr als Grundlage für Zulassungen gelten. Das betroffene Arzneimittel ist ab dem 14. Oktober 2016 nicht mehr verkehrsfähig. Dem BfArM liegen im Zusammenhang mit diesem Arzneimittel keine Hinweise auf eine mangelnde Wirksamkeit oder eine Gefährdung der Patientensicherheit vor. Das betroffene Arzneimittel war in Deutschland bisher nicht in Verkehr.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

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

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

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