

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 2 | Juni 2017

ARZNEIMITTEL IM BLICK

Entwicklung der Verordnungen kombinierter hormonaler Kontrazeptiva mit noch unbestimmtem Thromboserisiko	03
Arzneimittel-assoziierte Angioödeme: Bradykinin im Fokus	13
Nebenwirkungsprofil von Alemtuzumab (LEMTRADA®) im Anwendungsgebiet der multiplen Sklerose	23

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Umbrella-, Basket-Studien und adaptive Studienansätze – Aspekte des Genehmigungsverfahrens der klinischen Prüfung	28
---	----

FORSCHUNG

Forschungsprojekt zu Arzneimittel-assoziierten Bradykinin-vermittelten Angioödemem	32
--	----

NEUES IN KÜRZE

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

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	40
--	----

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

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

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

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

ZIEL

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

MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

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



IMPRESSUM

HERAUSGEBER

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

REDAKTION

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

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

LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

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

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

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

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

NACHDRUCK

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

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

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

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

AUFFORDERUNG ZUR MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN UNERWÜNSCHTER ARZNEIMITTELWIRKUNGEN ODER IMPFKOMPLIKATIONEN

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

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

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

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

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

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

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

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

MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

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

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

// Entwicklung der Verordnungen kombinierter hormonaler Kontrazeptiva mit noch unbestimmtem Thromboserisiko //

S. BECKER

(BfArM)

Das Risiko für Thrombosen bei der Anwendung von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva war wiederholt Gegenstand von europäischen und nationalen Verfahren der Risikobewertung. Das BfArM hat im Nachgang zum letzten europäischen Risikobewertungsverfahren (Referral) aus dem Jahr 2013/2014, in dem das Thromboserisiko der kombinierten hormonalen Kontrazeptiva erneut überprüft worden war, eine Studie zum Verordnungsverhalten in Auftrag gegeben, zu der kürzlich der Studienbericht¹ vorgelegt wurde. Im Folgenden werden Ergebnisse dieser Untersuchung vorgestellt.

Das Thromboserisiko kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) wurde auf europäischer Ebene in einem Risikobewertungsverfahren erneut untersucht. Das Verfahren wurde im Februar 2013 eingeleitet und im November 2013 abgeschlossen.² Der Beschluss der Europäischen Kommission und die nationale Umsetzung der Beschlüsse folgten ab Januar 2014.

Zu den aus dem Risikobewertungsverfahren resultierenden Risikominimierungsmaßnahmen gehörten neben umfangreichen Ergänzungen der Produktinformationen zu solchen KHK, die nicht das geringste Thromboserisiko aufweisen, die Versendung eines Rote-Hand-Briefes an alle gynäkologischen und hausärztlichen Praxen zusammen mit einer Informationskarte für die Patientinnen und einer Checkliste für die Verschreibung.^{3,4} Zudem hat das BfArM auf seiner Website ausführliche Informationen über das Ergebnis des Risikobewertungsverfahrens und die sich daraus ergebenden Maßnahmen veröffentlicht.⁵ Insbesondere jungen Frauen und Erstanwenderinnen wird seitens des BfArM empfohlen, die KHK mit dem geringsten Thromboserisiko anzuwenden.

Die Überprüfung der Wirksamkeit der getroffenen risikominimierenden Maßnahmen hat besondere Relevanz für die klinische Praxis, da über die Hälfte der jungen Frauen (53 %) in Deutschland zwischen 14 und 19 Jahren orale kombinierte Kontrazeptiva als Verhütungsmittel verwenden.^{6,7} Auch bei Frauen ab 18 bis 49 Jahren sind orale Kontrazeptiva die häufigste Verhütungsmethode.⁸

Das BfArM hat daher eine Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit der getroffenen risikominimierenden Maßnahmen in Auftrag gegeben, mit der umfassend und unternehmensunabhängig für alle KHK die Entwicklung der Verordnungszahlen vor und nach diesem europäischen Risikobewertungsverfahren untersucht wurden.

Dabei wurde das Verordnungsverhalten vor, während und nach dem Risikobewertungsverfahren verglichen. Als Datenquellen für die Studie dienten bundesweite verschreibungsfallbezogene Daten über weibliche GKV-Versicherte vom zehnten bis zum vollendeten 20. Lebensjahr und bundesweit verknüpfbare AOK-Daten über Verschreibungen und Diagnosen für die gleiche Altersgruppe.

Nur für diese Altersgruppe liegen Daten der Krankenkassen vor, da Kontrazeptiva nach der Vollendung des 20. Lebensjahrs durch die GKV nicht mehr erstattungsfähig sind. Zur Untersuchung des Verordnungsverhaltens bei Frauen im Alter über 20 Jahren mussten andere Datenquellen herangezogen werden.

Im Folgenden werden die wichtigsten Studienergebnisse zur Verordnungsentwicklung vorgestellt und analysiert.

UNTERSUCHUNGSMETHODE

Für die Studie wurden die Daten der GKV-Arzneimittel-Schnellinformation (GAmSi) verwendet, die nur rezeptbezogene Auswertungen, aber eine Vollerhebung aller gesetzlichen Krankenkassen ermöglichen. Erfasst sind 70,7 Millionen GKV-Versicherte (Stichtag 1.7.2015 gemäß BMG-Statistik KM6⁹), was 87 Prozent der deutschen Wohnbevölkerung entspricht. Die hier betrachtete Gruppe macht ca. 3,3 Millionen dieser Versicherten aus. Privatversicherte sind nicht einbezogen.

Zudem wurden bundesweite AOK-Daten verwendet, die eine anonymisierte Personenkennung enthalten und damit die Mehrfachverordnungen an denselben Empfänger erkennen lassen. Es konnten Verordnungsdaten von 1,1 Millionen Frauen im Alter von zehn bis 20 Jahren ausgewertet werden. Diese Daten erlauben eine Inzidenz- und Prävalenzschätzung.

Die Daten wurden mittels deskriptiver Statistik beschrieben. Zudem wurden Zeitreihen mit einem erweiterten ARIMA-Ansatz¹⁰ untersucht und mögliche Einflussfaktoren durch logistische Regression bewertet.

Die im Risikobewertungsverfahren behandelten KHK wurden in vier Risikoklassen eingeteilt. Klasse I enthält die KHK mit dem geringsten Thromboserisiko, Klasse II enthält KHK mit höherem Thromboserisiko, KHK der Klasse III weisen das höchste Thromboserisiko auf. Für KHK der Risikoklasse X liegt noch keine abschließende Bewertung bezüglich des Risikos vor (Tabelle 2).

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, stimmen die Risikoklassen nicht vollständig mit den Generationen der einzelnen Wirkstoffe (Progestagene) überein.

Die Studie untersuchte alle im europäischen Risikobewertungsverfahren untersuchten Progestagene: Chlormadinon, Desogestrel, Dienogest, Drospirenon, Etonogestrel, Gestoden, Nomegestrol, Norelgestro-

Tabelle 1: Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) nach Risiko für venöse Thrombembolien

Quelle: Tabelle 2.1 aus dem Original-Studienbericht von Schubert et al.¹

Risikoklasse	Generation	ATC-Code	Wirkstoffkombination
I	1	G03AA05	Norethisteron und Ethinylestradiol
I	1	G03AB04	Norethisteron und Ethinylestradiol
I	2	G03AA07	Levonorgestrel und Ethinylestradiol
I	2	G03AB03	Levonorgestrel und Ethinylestradiol
I	3	G03AA11	Norgestimat und Ethinylestradiol
I	3	G03AB09	Norgestimat und Ethinylestradiol
II	(vaginal)	G03BB01	Vaginalring mit Gestagenen und Estrogenen
II	(vaginal)	G03AA13	Norelgestromin und Ethinylestradiol
III	3	G03AA09	Desogestrel und Ethinylestradiol
III	3	G03AA10	Drospirenon und Ethinylestradiol
III	3	G03AB05	Desogestrel und Ethinylestradiol
III	4	G03AA12	Drospirenon und Ethinylestradiol
X	4	G03AA14	Nomegestrol und Estradiol
X	4	G03AA15	Chlormadinon und Ethinylestradiol
X	4	G03AA16	Dienogest und Ethinylestradiol
X	4	G03AB07	Chlormadinon und Ethinylestradiol
X	4	G03AB08	Dienogest und Ethinylestradiol

min und Norgestimat sowie die damit verglichenen Progestagene der Risikoklasse I, Levonorgestrel und Norethisteron. Dabei wurden neben überwiegend kombinierten, oral angewendeten Kontrazeptiva (oft als KOK bezeichnet) auch transdermale Pflaster und vaginale Freisetzungssysteme berücksichtigt. Daher wird in der Untersuchung die umfassendere Bezeichnung KHK (kombinierte hormonale Kontrazeptiva) im Gegensatz zu KOK verwendet. Bezüglich Norethisteron ist anzumerken, dass dieses in Deutschland nur für die Anwendung als Hormonersatztherapie beziehungsweise zur Vorbeugung von Osteoporose zugelassen ist.

Tabelle 2: Klassifizierung des Thromboserisikos der KHK ergänzt mit den Risikoklassen gemäß der Studie

Quelle: Tabelle basierend auf dem Ergebnis des Referrals (EMA/H/A-31/1356) zum Thromboserisiko der KHK²

in der Kombination enthaltenes Progestagen	thromboembolische Ereignisse pro Jahr	Risikoklasse gemäß Studie	Generation**
keine Anwendung von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva	etwa 2 von 10.000 Frauen	–	–
Levonorgestrel Norethisteron Norgestimat	etwa 5 bis 7 von 10.000 Frauen	1	1: Norethisteron 2: Levonorgestrel 3: Norgestimat
Etonogestrel Norelgestromin	etwa 6 bis 12 von 10.000 Frauen	2	3 vaginal anzuwenden
Drospirenon Gestoden Desogestrel	etwa 9 bis 12 von 10.000 Frauen	3	4
Chlormadinon Dienogest Nomegestrol	noch nicht bekannt*	X	4

*Weitere Studien laufen, um ausreichend Daten zur Einordnung des Risikos dieser Wirkstoffe zu gewinnen.

**Einteilung in „Generationen“ bei den KHK: Diese hat historische Gründe und ist bedingt durch die Dosierung des Östrogens und des jeweiligen enthaltenen Progestagens, die zu verschiedenen Zeiten entwickelt und zugelassen wurden (zuletzt Progestagene der Generation 4).

Die Entwicklung des Ordnungsverhaltens wurde vor, während und nach dem Referral untersucht.

Für die Untersuchung wurden dementsprechend die folgenden vier Phasen unterschieden, die die verschiedenen Zeiträume abdecken. Die Ergebnisse wurden für jede Phase getrennt dargestellt:

Tabelle 3: Beobachtungsphasen der Studie

Quelle: Original-Studienbericht von Schubert et al., S.20¹

Phase A:	interventionsfreie Phase	01.01.2011 bis 31.12.2012
Phase B:	Referral-Phase	01.01.2013 bis 31.01.2013
Phase C:	Umsetzung der EMA-Auflagen	01.01.2014 bis 31.12.2014
Phase D:	Nachbeobachtung	01.01.2015 bis 31.03.2016

Änderungen im Trend werden anhand von quartalsweise definierten Zeitreihen untersucht.

ERGEBNISSE DER DESKRIPTIVEN ANALYSE

Wie die Autoren in ihrer Studie darstellen, ist das Volumen an verordneten KHK-Tagesdosen während des gesamten Berichtszeitraums nahezu stabil geblieben (+ 4 %).

Die Verordnungen von KHK der Risikoklasse III waren innerhalb des Gesamtberichtszeitraums deutlich rückläufig mit einer Abnahme um 53 Prozent bzw. von 26 Prozent auf zwölf Prozent der Gesamtverordnungen.

Jedoch haben sich während desselben Zeitraums die Verordnungen der Risikoklasse X mit einem Anstieg um 37 Prozent bzw. von 39,5 Prozent auf 51,8 Prozent der Gesamtverordnungen deutlich erhöht. Für Verordnungen der Risikoklasse I (geringstes Risiko) hingegen war eine Zunahme um lediglich zwölf Prozent zu verzeichnen, entsprechend einem Anstieg des Anteils an den Gesamtverordnungen von 31,9 Prozent auf 34,3 Prozent.

Die Risikoklasse II (vaginal anzuwendende KHK) blieb nahezu unverändert und nimmt mit weniger als 2,5 Prozent den mit Abstand geringsten Anteil am Gesamtvolumen der Verordnungen ein.

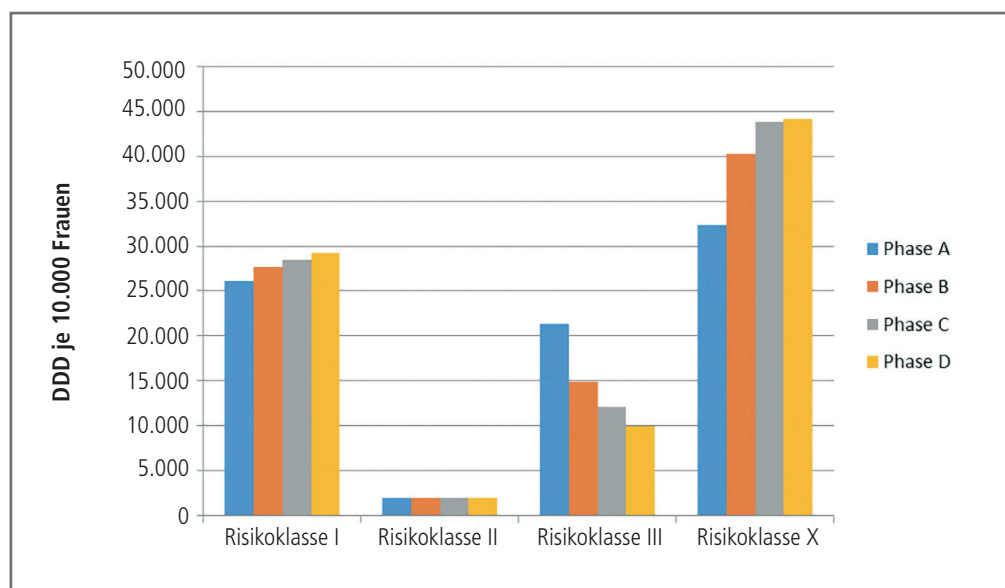
Tabelle 4: Entwicklung der Tagesdosen je 1.000 versicherte Frauen im Alter von zehn bis unter 20 Jahren nach Risikoklassen der KHK

Quelle: Tabelle 3.1, leicht modifiziert, aus dem Original-Studienbericht von Schubert et al.¹

Risiko- klasse	interventionsfrei Phase A	Risikobewer- tungsverfahren Phase B	Umsetzung Phase C	Nachbeob- achtung Phase D	Verhältnis D/A
I	26.122,7	27.667,6	28.448,2	29.225,6	1,12
II	1.991,2	2.029,4	2.002,5	1.932,2	0,97
III	21.353,0	14.825,9	12.138,7	9.933,6	0,47
X	32.334,7	40.235,2	43.736,1	44.144,2	1,37
gesamt	81.801,5	84.758,2	86.325,6	85.235,5	1,04
Anteil (%) Risikoklasse X an gesamt	39,5	46,6	50,7	51,8	1,31

Abbildung:
Entwicklung der Tagesdosen
je 1.000 versicherte Frauen
Im Alter von zehn bis unter 20
Jahren nach Risikoklassen der
KHK (DDD je 1.000 Frauen)

Quelle: Abb. 3.1 aus dem
Original-Studienbericht von
Schubert et al.¹



DIE WIRKSTOFFE DER RISIKOKLASSE X

Betrachtet man die Verordnungen der einzelnen Progestagene der Risikoklasse X (Nomegestrol, Dienogest und Chlormadinonacetat) in der Gruppe der zehn- bis 19-jährigen Patientinnen, zeigt sich, dass der Anteil der Tagesdosen (je 1.000 versicherte Frauen) der meistverordneten Kombination Dienogest/Ethinylestradiol (Tabelle 5, unten) an allen KHK eine erhebliche Zunahme um fast 80 Prozent aufweist. Bezogen auf das Gesamtvolumen aller Verordnungen macht dies eine Zunahme von 20,5 Prozent auf 34,7 Prozent aller Verordnungen, gemittelt über die Altersgruppen der Zehn- bis 19-Jährigen, aus. Die stärkste Zunahme zeigte sich dabei bei den 16- und 17-Jährigen mit einem Zuwachs von knapp 77 Prozent. Für Nomegestrol/Ethinylestradiol, das erst seit Januar 2012 vermarktet wird und nur einen sehr kleinen Anteil am Gesamtvolumen der Verordnungen hat (0,25 % in Phase A und 1,60 % in Phase D), konnte ein Anstieg auf das über Sechsfache festgestellt werden (Tabelle 7).

Dagegen ist für Chlormadinon ein leichter Rückgang des Anteils am Gesamtvolumen der verordneten Tagesdosen von 17,8 auf 14,7 Prozent zu sehen (Tabelle 6). Insgesamt steht Dienogest in der Risikoklasse X an erster Stelle, Chlormadinonacetat an zweiter und Nomegestrol an dritter Stelle, was den Anteil der verordneten Tagesdosen in der Gruppe der Zehn- bis 19-Jährigen angeht.

Dienogest

Tabelle 5: Entwicklung des prozentualen Tagesdosenanteils von Dienogest (ATC-Code G03AA16) am gesamten Volumen der Tagesdosen der KHK für versicherte Frauen im Alter von zehn bis unter 20 Jahren nach Altersgruppe

Quelle: Tabelle B 11 aus dem Original-Studienbericht von Schubert et al.¹

Altersgruppe	interventionsfrei (A)	Referral (B)	Umsetzung (C)	Nachbeobachtung (D)	Verhältnis (D/A)
10–12	27,02	34,05	35,99	33,96	1,25
13	24,09	34,74	35,39	36,32	1,50
14	21,81	34,03	35,89	35,08	1,60
15	20,99	32,56	35,86	35,86	1,70
16	20,35	30,66	34,92	35,97	1,76
17	20,18	28,44	33,34	35,65	1,76
18	20,29	26,74	31,54	34,46	1,69
19	20,63	25,68	29,46	32,89	1,59
gesamt	20,52	28,34	32,54	34,71	1,69

Chlormadinon

Tabelle 6: Entwicklung des prozentualen Tagesdosenanteils von Chlormadinon (ATC-Code G03AA15) am gesamten Volumen der Tagesdosen der KHK für versicherte Frauen im Alter von zehn bis unter 20 Jahren nach Altersgruppe

Quelle: Tabelle B 10 aus dem Original-Studienbericht von Schubert et al.¹

Altersgruppe	interventionsfrei (A)	Referral (B)	Umsetzung (C)	Nachbeobachtung (D)	Verhältnis (D/A)
10–12	13,34	10,49	9,87	11,09	0,83
13	16,14	12,00	11,79	11,72	0,72
14	18,33	13,74	12,86	12,67	0,69
15	19,30	15,27	13,94	13,31	0,69
16	19,45	16,72	14,70	13,87	0,71
17	18,63	17,72	15,79	14,45	0,77
18	17,31	18,05	16,76	15,18	0,87
19	15,98	17,24	17,18	15,97	0,99
gesamt	17,80	17,10	15,89	14,74	0,82

Nomegestrol

Tabelle 7: Entwicklung des prozentualen Tagesdosenanteils von Nomegestrol (ATC-Code G03AA14) am gesamten Volumen der Tagesdosen der KHK für versicherte Frauen im Alter von zehn bis unter 20 Jahren nach Altersgruppe

Quelle: Tabelle B 9 aus dem Original-Studienbericht von Schubert et al.¹

Altersgruppe	interventionsfrei (A)	Referral (B)	Umsetzung (C)	Nachbeobachtung (D)	Verhältnis (D/A)
10–12	1,20	4,10	3,34	3,35	2,78
13	0,75	2,87	2,88	2,75	3,65
14	0,49	1,96	2,15	2,24	4,54
15	0,40	1,58	1,72	1,80	4,50
16	0,29	1,33	1,55	1,63	5,51
17	0,25	1,14	1,42	1,60	6,37
18	0,20	0,99	1,32	1,57	7,81
19	0,18	0,86	1,19	1,44	7,82
gesamt	0,25	1,15	1,42	1,60	6,26

VERORDNUNG NACH ARZTGRUPPEN

Erwartungsgemäß wird der überwiegende Anteil der kombinierten hormonalen Kontrazeptiva von Gynäkologen verordnet. Deren Anteil an den Verordnungen nahm während des Berichtszeitraumes noch zu. In Phase A wurden 81 Prozent aller Tagesdosen von Gynäkologen verordnet, in der Phase D fast 87 Prozent, der Anteil der anderen Arztgruppen sank entsprechend. Die restlichen 13 Prozent der Verordnungen werden überwiegend von Hausärzten getätigt; dazu gehören in der vorliegenden Studie Allgemeinärzte, praktische Ärzte, Kinderärzte und hausärztlich oder fachärztlich tätige Internisten. Der Anteil der Verordnungen von sonstigen (Fach-)Arztgruppen („sonstige“ in Tabelle 8) machte in Phase A lediglich 1,4 Prozent aus und sank dann auf 0,9 Prozent in Phase B und weiter auf 0,8 Prozent in Phase C und D.

Tabelle 8: Entwicklung des prozentualen Tagesdosenanteils der Risikoklasse X am gesamten Volumen der Tagesdosen der KHK für versicherte Frauen im Alter von zehn bis unter 20 Jahren nach Fachgruppen

Quelle: Tabelle 3.11 aus dem Original-Studienbericht von Schubert et al.¹

Fach-gruppentyp	interventionsfrei (A)	Referral (B)	Umsetzung (C)	Nachbeob-achtung (D)	Verhältnis (D/A)
Gynäkologen	40,0	48,0	50,9	51,9	1,30
Hausärzte usw.	37,2	44,5	48,8	51,1	1,38
sonstige	42,2	50,0	53,8	55,7	1,31
alle Ärzte	39,5	47,5	50,5	51,8	1,31

Bei der Verordnung der KHK mit den Progestagenen aus der Risikoklasse X zeigte sich sowohl bei den Gynäkologen als auch bei den Hausärzten eine Zunahme der Verordnungen um 30 Prozent, während die Verordnungen der KHK der Risikoklasse III bei beiden Facharztgruppen um ca. 50 Prozent zurückgingen.

ENTWICKLUNG DER NEUVERORDNUNGEN FÜR DIE RISIKOKLASSE X

Laut Studie gelten als „inzidente Fälle“ diejenigen Versicherten von zehn bis unter 20 Jahren, die mindestens eine Verordnung eines Kontrazeptivums erhalten haben, die aber 365 Tage vor dieser neuen Verordnung in der jeweiligen Beobachtungsphase keine Verordnung eines KHK dokumentiert haben. Der Anteil der Risikoklasse X an allen Neuverordnungen lag für Deutschland gemittelt bei 42,9 Prozent in der Phase A, 49,7 Prozent in Phase B, 49,9 Prozent in Phase C und bei 46,4 Prozent in der Phase D, wobei die Unterschiede zwischen den einzelnen Bundesländern insgesamt nicht erheblich waren (Tabelle 9).

Als positiv zu werten ist, dass der Anteil aller Neuverordnungen der KHK der Klasse X in der Nachbeobachtungsphase im Vergleich zur Umsetzungsphase (D/C) um etwa 3,5 Prozent gesunken ist (Tabelle 9), obgleich der Anteil der Gesamtverordnungen auf einem höheren Niveau lag als vor dem Risikobewertungsverfahren (Tabelle 4).

Festzuhalten ist zudem, dass der Anteil der Neuverordnungen der Klasse X (Tabelle 9) deutlich unter dem Anteil an den Gesamtverordnungen (Tabelle 4) liegt. Vergleicht man zusätzlich die Entwicklung der Verordnungen der Klasse X in der Nachbeobachtungsphase D mit der Anfangsphase A, so hat der Anteil

Tabelle 9: Anteil inzidenter Fälle der Risikoklasse X an allen inzidenten Fällen von KHK-Empfängerinnen im Alter von zehn bis unter 20 Jahren nach Fachgruppentypen

Quelle: Tabelle 4.9 aus dem Original-Studienbericht von Schubert et al.¹

Fach-gruppentyp	interventionsfrei (A)	Referral (B)	Umsetzung (C)	Nachbeob-achtung (D)	Verhältnis (D/A)
Gynäkologen	43,4	50,2	50,2	46,3	1,07
Hausärzte usw.	36,9	42,4	44,2	46,1	1,25
sonstige	46,4	52,3	54,3	57,5	1,24
alle Ärzte	42,9	49,7	49,9	46,4	1,08

der Klasse X an den Neuverordnungen allein mit plus acht Prozent deutlich weniger zugenommen als der Anteil der Klasse X an den Gesamtverordnungen (+32 %).

Betrachtet man das Ordnungsverhalten von Neuverordnungen der einzelnen Arztgruppen, lässt sich feststellen, dass bei den Gynäkologen die Risikoklasse X zunächst auf 50,2 Prozent anstieg und in der Nachbeobachtungsphase wieder auf 46,3 Prozent aller Neuverordnungen sank. Bei den Hausärzten setzte sich der Anstieg der Ordnungen bis in die Nachbeobachtungsphase D fort. Im Verhältnis zur Initialphase A war ihr Anteil an Ordnungen der Klasse X um 25 Prozent gestiegen.

VERORDNUNGEN BEI FRAUEN MIT VENÖSEN THROMBOEMBOLIE IN DER VORGESCHICHTE

In der vorliegenden Studie wurde zusätzlich untersucht, in welchem Umfang Frauen mit VTE in der Vorgeschichte ein KHK verordnet bekamen und ob es Unterschiede bezüglich der Risikoklasse gab. Erfasst wurden thromboserelevante Diagnosen nach ICD-10-Codes.

VTE in der Vorgeschichte stellen eine absolute Kontraindikation für die Verordnung von KHK dar.

Der Anteil an Ordnungen bei Frauen, bei denen eine Risikosituation vorliegt, ist mit unter einem Promille sehr gering. Die Autoren der Studie schlussfolgern, dass dies rechnerisch, bezogen auf die GKV-Versicherten für 2015, einem Anteil von 25 Mädchen und jungen Frauen entspricht, die durch die Verschreibung eines KHK der Risikoklasse III einem besonderen vermeidbaren Risiko ausgesetzt waren.¹¹

Legt man, basierend auf den in der Fachinformation der KHK enthaltenen Gegenanzeigen als Hinweise auf ein thromboembolisches Ereignis, einen erweiterten Diagnoseschlüssel für das Risiko zugrunde, liegt der Anteil an Neuverordnungen deutlich höher: Dann bestanden bei rund 0,7 Prozent der KHK-Empfängerinnen vor der Verordnung oder im Ordnungsquartal Hinweise auf eine gelistete Kontraindikation. Basierend auf diesen erweiterten Kriterien, so die Autoren der Studie, würden pro Jahr fast 200 Mädchen bzw. junge Frauen trotz Gegenanzeigen bzw. Kontraindikationen auf ein KHK der Risikoklasse III neu eingestellt. Hierbei sind noch nicht diejenigen Mädchen/jungen Frauen berücksichtigt, die diese KHK bereits vorher verschrieben bekommen haben.

Insgesamt, über alle Phasen hinweg (ohne Neuverordnungen), ist ein leichter Rückgang der KHK-Verordnungen zu verzeichnen, insbesondere der Ordnungen der Risikoklasse III (–32 %)¹², wenn auch mit starken Schwankungen während des gesamten Berichtszeitraumes.

DISKUSSION UND BEWERTUNG DURCH DAS BfArM

In der vom BfArM in Auftrag gegebenen Studie wurde umfassend und für alle KHK übergreifend und unabhängig die Entwicklung der Ordnungszahlen in Deutschland vor, während und nach dem abgeschlossenen europäischen Risikobewertungsverfahren zum Thromboserisiko untersucht und bewertet und damit die Wirksamkeit der getroffenen risikominimierenden Maßnahmen evaluiert.

Im zugrunde liegenden Risikobewertungsverfahren wurden alle verfügbaren Daten nach der Zulassung, Studiendaten sowie verfügbare Literatur erneut ausgewertet. Ein wesentliches Ergebnis war die Klassifizierung der einzelnen in den KHK enthaltenen Progestagene entsprechend ihrem Thromboserisiko sowie die Ergänzung der Produktinformationen mit entsprechenden Warnhinweisen für solche KHK, die nicht das geringste Thromboserisiko aufweisen. Zudem wurden für diese KHK der Risikoklassen II, III und X weitere risikominimierende Maßnahmen veranlasst (Versendung eines Rote-Hand-Briefs sowie Einführung von Schulungsmaterialien für Ärzte und Patientinnen).

Es zeigte sich eine im Beobachtungszeitraum der Studie deutliche Zunahme (+12 %) der Ordnungen

der KHK der Risikoklasse I, das heißt solchen mit dem geringsten Thromboserisiko. In der Risikoklasse III (höchstes Thromboserisiko) waren die verordneten Tagesdosen in der Nachbeobachtungsphase (D) im Vergleich zur Ausgangsphase (A) um 53 Prozent gesunken – von 26 Prozent auf zwölf Prozent der Gesamtverordnungen. Dieser rückläufige Trend der Verordnungen von KHK der Risikoklasse III war bereits vor der nationalen Umsetzung der Beschlüsse des Referrals, also schon während des Referrals (Phase B) sowie bereits seit Beginn des Beobachtungszeitraums im Jahr 2011 zu sehen.

Auch für die Risikoklasse I zeigte sich bereits seit Beginn der Beobachtungsperiode im Jahr 2011, dass der Anteil der Risikoklasse I an allen KHK von 2011 bis 2013 und danach nochmals ab 2014 deutlich zunahm.

Für beide Risikoklassen I und III ließ sich in der Studie kein eindeutiger neu einsetzender Effekt der risikominimierenden Maßnahmen auf das Ordnungsverhalten mit Beginn der nationalen Umsetzung (Phase C) ausmachen. Es lässt sich lediglich vermuten, dass die nationale Umsetzung des Risikobewertungsverfahrens (Anfang 02/2014) inklusive der Versendung des Rote-Hand-Briefes¹³, des beauftragten Schulungsmaterials sowie verschiedener begleitender Publikationen einen stabilisierenden Effekt auf die bereits vor der Phase C bzw. auf die bereits zu Beginn der Beobachtung einsetzende Entwicklung der Verordnungen gehabt hat.

Die zeitlich enge Folge der einzelnen Phasen erschwert eine Differenzierung der Effekte der ersten (Einführung des Risikobewertungsverfahrens, Phase B) und der zweiten (Umsetzung der risikominimierenden Maßnahmen, Phase C) Intervention.

Parallel dazu war jedoch ein weiterer Effekt festzustellen, der weder mit den Beschlüssen des Risikobewertungsverfahrens noch mit deren nationaler Umsetzung durch das BfArM beabsichtigt war: Die Verordnungen der KHK aus der Risikoklasse X, für die es noch keine hinreichenden Daten zur Einstufung des Thromboserisikos gibt, nahmen insbesondere während der Referral-Phase (B) signifikant zu.

Allerdings zeigte sich zumindest bei den Erstverordnungen der Risikoklasse X ein Rückgang der Verordnungen (insbesondere durch Gynäkologen) während der Nachbeobachtungsphase (D) verglichen mit der Umsetzungsphase C.

Hinzu kommen andere Faktoren, die nicht unmittelbar im Einflussbereich des BfArM liegen, bei denen davon auszugehen ist, dass diese einen eigenen, deutlichen Effekt auf das Ordnungsverhalten bei den KHK hatten. Hierzu zählt u. a. die Veröffentlichung des Pillenreports 2015¹⁴ sowie begleitende Presseaktivitäten, nach denen eine deutliche Trendänderung bezüglich des Ordnungsverhaltens (von Risikoklasse III hin zu Risikoklasse I oder X) erkennbar war.

In Bezug auf die geringen bzw. allenfalls stabilisierenden Effekte der Risikokommunikation mittels Rote-Hand-Brief Anfang 2014 auf das Ordnungsverhalten ist sicherlich auch zu berücksichtigen, dass das Thema „Hormonale Kontrazeptiva und Thromboserisiko“ auch zum damaligen Zeitpunkt nicht neu war, immer wieder auf mehr oder minder großes Echo in den öffentlichen Medien traf und die Ergebnisse des Referrals keine signifikant neuen Erkenntnisse zum Thromboserisiko geliefert haben. Zudem dürften Veröffentlichungen der gynäkologischen Fachgesellschaften sowie Werbemaßnahmen der Zulassungsinhaber der einzelnen KHK, insbesondere auch bezogen auf Produkte der Risikoklasse X, einen Einfluss auf das Ordnungsverhalten gehabt haben.

Zu den Wirkstoffen der Risikoklasse X, bei denen das Thromboserisiko aufgrund der zu geringen verfügbaren Daten noch nicht eindeutig zuzuordnen ist, stehen noch weitere Studienergebnisse aus. Zu Chlormadinonacetat wird ein finaler Studienbericht einer noch laufenden PASS (Post authorisation safety study) für Juli 2018 erwartet. Für Dienogest stehen noch aktualisierte Ergebnisse für die

REFERENZEN

1. Schubert I et al.: Verordnungen hormonaler Kontrazeptiva an junge Frauen; Studie im Auftrag des BfArM vorgelegt im Februar 2017 von der PMV Forschungsgruppe an der Universität Köln, dem wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) Berlin und der Karls-Universität Prag. Februar 2017

2. EMA: European Medicines Agency: Information on referral (EMA/H/A-31/1356) concerning the Risk of thromboembolic events of combined hormonal contraceptives containing medicinal products, Referral Procedure under Article 31 of Directive 200/83/EC; www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=/pages/medicines/human/referrals/Combined_hormonal_contraceptives/human_referral_prac_000016.jsp

3. BfArM: KHK; Rote-Hand-Brief, Checkliste für Ärzte, Informationen für Patientinnen; www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2014/rhb-khk.html

4. BfArM: Rote-Hand-Brief zu KHK; www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2014/rhb-khk.pdf

5. BfArM: Veröffentlichungen zum Risikobewertungsverfahren zu kombinierten hormonalen Kontrazeptiva; www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/g/khk2.html

6. Bitzer J et al: Klinisch relevante pharmakologische Grundlagen der hormonalen Kontrazeption; Frauenarzt. 2009; 50(4):348-354

7. siehe auch Bode H, Heßling A: Studie Jugendsexualität 2015; die Perspektive der 14- bis 25-Jährigen. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA), Köln; www.bzga.de/infomaterialien/sexual-aufklaerung/studien/?idx=2711

8. Heßling A: Verhütungsverhalten Erwachsener, Ergebnisse der Repräsentativbefragung 2011; BZgA, Köln; <https://publikationen.sexualaufklaerung.de/index.php?docid=2266>

9. www.gbe-bund.de/gbe10/hrecherche.prc_herkunft_rech?tk=51310&tk2=51312&p_fid=9156&p_uid=-gast&p_aid=83577359&p_sprache=D&cnt_ut=1&ut=51312

zusätzlich auf europäische Studienteilnehmerinnen erweiterte INAS (International Active Surveillance Study)-Score-Studie aus, die für Juli 2017 erwartet werden. Zusätzlich ist für Dienogest eine Metaanalyse unter Einbeziehung von insgesamt vier Studien geplant.

In Abhängigkeit von den Ergebnissen wird dann erneut über möglicherweise erforderliche zusätzliche Maßnahmen bezüglich des Risikos der bisher der Risikoklasse X zugeordneten Wirkstoffe entschieden werden.

FAZIT

Die Studie hat die Entwicklung der Verordnungen kombinierter hormonaler Kontrazeptiva bei jungen Frauen von zehn bis 20 Jahren in Deutschland im Anschluss an das europäische Risikobewertungsverfahren anhand von Daten der gesetzlichen Krankenkassen untersucht. Daten zur Gruppe der Frauen ab 20 Jahren und älter konnten aufgrund der Erstattungsregelung aus den verwendeten Daten der Krankenkassen nicht einbezogen werden. Die Population junger Frauen ist von besonderem Interesse, da gerade die jungen Frauen am häufigsten KHK zur Kontrazeption anwenden. Zugleich sind diese Frauen häufig Erstanwenderinnen. Besonders bei zumeist gesunden, jungen Frauen wird das Risiko einer Thrombose leicht verkannt, eine Diagnose möglicherweise zu spät gestellt. Die Studie war geeignet, für alle KHK übergreifend und unternehmensunabhängig die Entwicklung der Verordnungszahlen in Deutschland nach Abschluss des europäischen Risikobewertungsverfahrens zu analysieren und damit die Effektivität der hierzu national veranlassten risikominimierenden Maßnahmen zu bemessen.

Die Studie zeigte, dass während des Beobachtungszeitraums die Verordnungen für die Risikoklasse III kontinuierlich zurückgingen, während die der Risikoklassen I und X signifikant anstiegen. Diese Trends setzten allerdings bereits vor dem Beginn des Referrals ein, wobei das Referral den Trend zu einer verstärkten Verordnung der KHK der Risikoklasse X unerwarteterweise sogar noch verstärkte.

Das BfArM empfiehlt unabhängig von der notwendigen Aufklärung der Anwenderinnen zum Thromboserisiko weiterhin die Verordnung der KHK der Risikoklasse I mit dem geringsten Thromboserisiko. Insbesondere bezogen auf die KHK der Risikoklasse X kann keine Empfehlung ausgesprochen werden, solange noch keine weiteren Daten zur eindeutigen Klassifizierung des Thromboserisikos der zur Risikoklasse X gehörenden Wirkstoffe vorliegen.

10. ARIMA-Modelle: autoregressive integrated moving averages; diese haben sich als Standardverfahren für Zeitreihenanalysen bewährt, wenn die Beobachtungen der einzelnen Zeitpunkte statistisch nicht unabhängig voneinander sind (Autokorrelation der Messwerte). Der Ansatz kann so erweitert werden, dass auch die Auswirkungen von Interventionen ab einem bekannten Zeitpunkt abgebildet und quantifiziert werden können.

11. Schubert I et al.: Verordnungen hormonaler Kontrazeptiva an junge Frauen; Studie im Auftrag des BfArM, vorgelegt im Februar 2017 von der PMV-Forschungsgruppe an der Universität Köln, dem wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) Berlin und der Karls-Universität Prag. Februar 2017; Modul 3b; VTE-Diagnose und CHC-Verordnung, S.82 ff.

12. Siehe ebd., S. 84 ff.

13. www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2014/rhb-khk.pdf

14. Glaeske G, Thürmann P: Pillenreport 2015; Ein Statusbericht zu oralen Kontrazeptiva; www.tk.de/centauros/servlet/contentblob/771128/Datei/.../Pillenreport-2015.pdf

// Arzneimittel-assoziierte Angioödeme: Bradykinin im Fokus //

B. SACHS

T. MEIER

(BfArM)

Glossar

ACE = Angiotensin Converting Enzyme
 APP = Aminopeptidase P
 ARB = Angiotensin-Rezeptor-Blocker
 ANP = atriales natriuretisches Peptid
 BKR-1/-2 = Bradykininrezeptor 1/2
 C1-INH = C1-Esterase-Inhibitor
 DPP-IV = Dipeptidylpeptidase IV
 mTOR-Hemmer = mechanistic (or mammalian)-target-of-rapamycin-Hemmer
 NEP = neutrale Endopeptidase (Neprilysin)
 NKR-1 = Neurokinin-Rezeptor 1
 tPA = Gewebe (tissue)-Plasminogen-Aktivatoren

Das Auftreten von Angioödemem unter Therapie mit ACE-Hemmern ist bekannt und wird auf einen verminderten Bradykininabbau zurückgeführt. Auch für andere Arzneimittel wurde über ein erhöhtes Angioödemrisiko bei alleiniger Anwendung oder in Kombination mit ACE-Hemmern berichtet. Als Ursache wurde bei einigen dieser Arzneimittel ebenfalls ein Zusammenhang mit Bradykinin vermutet. Ziel des Artikels ist es, den Zusammenhang zwischen Arzneimittelanwendung als Mono- oder Kombinationstherapie und dem Auftreten Bradykinin-mediierter Angioödeme zusammenfassend darzustellen.

ANGIOÖDEME

Angioödeme sind vaskuläre Reaktionen der tieferen Haut- und Schleimhautschichten, die mit einer lokalen Erweiterung der Blutgefäße und erhöhten Gefäßpermeabilität einhergehen und zu einer Gewebeschwellung führen.¹ Manifestationsorgane sind in erster Linie die Gesichtshaut, seltener auch Schleimhäute von Zunge, Kehlkopf und Magen-Darm-Trakt.² Klinisch imponieren Angioödeme entsprechend ihrer Lokalisation mit zum Teil massiven prall-elastischen Schwellungen (z. B. im Gesicht; siehe Abbildung 1), Atemnot (bei Lokalisation im Hals) oder unspezifischen Magen-Darm-Krämpfen. Todesfälle durch Ersticken kommen vor.^{2,3} Das klinische Erscheinungsbild „Angioödem“ kann im Rahmen verschiedener Erkrankungen auftreten. So lassen sich pathophysiologisch Histamin-vermittelte Angioödeme, z. B. im Rahmen allergischer Reaktionen, von Bradykinin-vermittelten Angioödemem unterscheiden (siehe Tabelle Seite 14).²

Histamin-medierte Angioödeme

Histamin-vermittelte Angioödeme beruhen pathophysiologisch auf einer Freisetzung von Histamin aus Mastzellen. Histamin vermittelt über Bindung an Histaminrezeptoren eine erhöhte Gefäßpermeabilität mit Folge eines Ödems.⁴ Die Histaminfreisetzung kann im Rahmen spezifischer immunologischer (allergischer) Reaktionen erfolgen, typischerweise vermittelt durch spezifisches IgE (siehe Tabelle Seite 14).⁴⁻⁶ Klinisch treten diese Reaktionen in der Regel nicht isoliert, sondern zusammen mit anderen Symptomen, z. B. einer Urtikaria, auf⁷ und es besteht Juckreiz.⁸ Die Akuttherapie ist antiallergisch und erfolgt stadienorientiert, u. a. mit Gabe von Antihistaminika und Glukokortikoiden.^{4,9,10}

Bradykinin-medierte Angioödeme

Bradykinin kann über Bindung an Bradykininrezeptoren die Gefäßpermeabilität erhöhen und so eine Ödembildung auslösen. Bradykinin-medierte Angioödeme treten wesentlich seltener auf als Histamin-vermittelte Angioödeme.^{2,11,12} Sie können unterteilt werden in solche mit C (= Komplementfaktor) 1-Esterase-Inhibitor-Mangel (HAE-C1-INH Typ I) oder -Defekt (HAE-C1-INH Typ II) sowie solche mit normalem C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH). Einem C1-INH-Mangel oder -Defekt kann ein Gendefekt zugrunde liegen (hereditäre Form) oder er kann als Folge von Erkrankungen (z. B. malignem Lymphom oder monoklonaler Gammopathie) auftreten.^{1,2,13}



Abbildung 1:
ACE-Hemmer-induziertes Angioödem

Quelle: Bas 2015

Klassifikation	Bradykinin-vermittelte Angioödeme				Histamin(Mastzell)-vermittelte Angioödeme		idiopathische Angioödeme
	C1-INH Mangel/Defekt		normale C1-INH Funktion		normale C1-INH Funktion		normale C1-INH Funktion
Eigenschaften	vererbt	erworben	vererbt	erworben	IgE-mediert	nicht IgE-mediert	erworben
Krankheit	HAE-I C1-INH-Plasma- konzentration ↓ Aktivität ↓	Verbrauch von C1-INH durch lymphoprolifera- tive Erkrankungen	FXII-HAE spezifische Mutation im Faktor-F-XII-Gen nachweisbar	Arzneimittel- induziert z. B. ACE-Hemmer	allergische Reaktion	chronische spontane/ induzierbare Urtikaria nicht klassifiziertes AE	nicht klassifiziertes AE
	HAE-II C1-INH-Funktion gestört C1-INH-Plasma- konzentration normal oder ↑	Autoantikörper gegen C1-INH	U-HAE unbe- kannter gene- tischer Defekt				
Auftreten von Quaddeln	nein	nein	nein	nein	ja/nein	ja/nein	nein

Tabelle:
Klassifizierung von
Angioödem

C1-INH = C1-Esterase-Inhibitor

AE = Angioödem

HAE-I/II = hereditäres Angioödem
Typ I/II

U-HAE = hereditäres Angioödem
unbekannter Ursache

FXII = Faktor XII

↑ = erhöht

Quelle: modifiziert nach Lang et al.
2012 und Cicardi et al. 2014

Bei Patienten mit normaler C1-INH-Aktivität können Bradykinin-bedingte Angioödeme hereditär durch Mutation im Faktor-XII-Gen oder bei Einnahme exogener Substanzen, wie z. B. Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmern, vorkommen (siehe Tabelle).^{8, 13}

In der pathophysiologischen Endstrecke soll es zu einer erhöhten Bradykininkonzentration, entweder als Folge einer gesteigerten Produktion (z. B. bei bestimmten hereditären Formen) oder eines gestörten Bradykininabbaus (z. B. bei den durch ACE-Hemmer-induzierten Formen), kommen.^{14–16} Bradykinin selbst hat ein breites Wirkungsspektrum, z. B. Vasodilatation, Hyperämie und gesteigerte Gefäßpermeabilität. Es ist in viele physiologische und pathologische Prozesse, wie z. B. Blutdrucksenkung oder Entzündungsreaktionen, involviert.^{17, 18}

Bradykinin-vermittelte Angioödeme gehen klinisch nicht mit einer Urtikaria einher und jucken damit nicht.⁸ Da dieser Angioödemtyp nicht durch eine Histaminausschüttung ausgelöst wird, ist eine anti-allergische Akuttherapie mit Antihistaminika (aber auch mit Glukokortikoiden oder Adrenalin) in der Regel nicht wirksam.^{8, 14, 19} Bei Patienten mit einem C1-INH-Mangel kann bei einer akuten Attacke humanes C1-INH-Konzentrat, rekombinanter humaner C1-INH oder der Bradykinin-B2-Rezeptor-Antagonist Icatibant gegeben werden. Fresh Frozen Plasma sollte aufgrund des Kallikreingehaltes nur gegeben werden, wenn die oben genannten Arzneimittel nicht zur Verfügung stehen.²

Bei Patienten mit ACE-Hemmer-induziertem Angioödem umfassen die Therapieempfehlungen das Absetzen des ACE-Hemmers und ggf. supportive Maßnahmen zur Offenhaltung der Luftwege.²⁰ In der Literatur werden als pharmakologische Möglichkeiten C-1-INH und Icatibant, von einigen Autoren zusätzlich auch Fresh Frozen Plasma genannt.^{8, 14, 15, 19, 20} Alle genannten Stoffe besitzen für die Indikation des ACE-Hemmer-induzierten Angioödems keine Zulassung.

DAS KALLIKREIN-BRADYKININ-SYSTEM

Entstehung von Bradykinin

Prinzipiell erfolgt die Generierung von Bradykinin im Kallikrein-Bradykinin-System über einen intrinsischen (Faktor-XII-abhängigen) und einen extrinsischen Weg.¹⁹ Der intrinsische Weg läuft über die Aktivierung von Faktor XII, der nach Aktivierung Pre-Kallikrein zu Kallikrein umwandelt. Dieses spaltet

wiederum das hochmolekulare Kininogen, um Bradykinin freizusetzen.^{7, 19} C1-INH reguliert das Ausmaß dieser Umwandlung. Aufgrund einer reduzierten C1-INH-Aktivität, z. B. beim hereditären Angioödem, kann es zu einer vermehrten Bradykininproduktion kommen.¹⁶

Der extrinsische Weg ist abhängig von der Kallikreinfreisetzung aus dem Gewebe,¹⁹ das die hoch und niedrig molekulare Form des Kininogens degradiert, um Lysyl-Bradykinin (Kallidin) freizusetzen. Dieses wird von der Aminopeptidase P (APP) in Bradykinin umgewandelt.^{19, 21}

Der intrinsische Weg scheint, basierend auf Tierdaten, für die Aufrechterhaltung der Bradykiningrundspiegel von Bedeutung zu sein¹⁹ und wird von einigen Autoren als hauptsächlicher Entstehungsweg angeführt (siehe Abbildung 2).⁷

Degradierung von Bradykinin

Bradykinin hat eine sehr kurze Halbwertszeit (<30 Sekunden),¹⁸ da es sehr schnell von ubiquitären Kinasen degradiert wird. Als wesentlicher Abbauweg wird die Degradierung von Bradykinin zu bioinaktiven Metaboliten beschrieben. Danach wird diese Degradierung vor allem von ACE (=Kininase II) und zu einem geringeren Teil durch APP katalysiert. Die neutrale Endopeptidase (NEP, auch Neprilysin genannt) und Dipeptidylpeptidase (DPP)-IV tragen noch mal deutlich weniger zur Degradierung bei (ACE > APP >> NEP, DPP-4).^{15, 22, 23, 24}

Zu einem sehr geringen Teil (ca. < 10 %) wird Bradykinin durch Carboxypeptidasen (N [Plasma] oder M [Lunge]; [=Kininase I-Enzyme]) zu dem bioaktiven Metaboliten des-Arginin⁹-Bradykinin metabolisiert.^{15, 18, 25, 26} Dieser aktive Metabolit wird primär durch APP und durch ACE inaktiviert.^{15, 19, 24, 25, 27, 28}

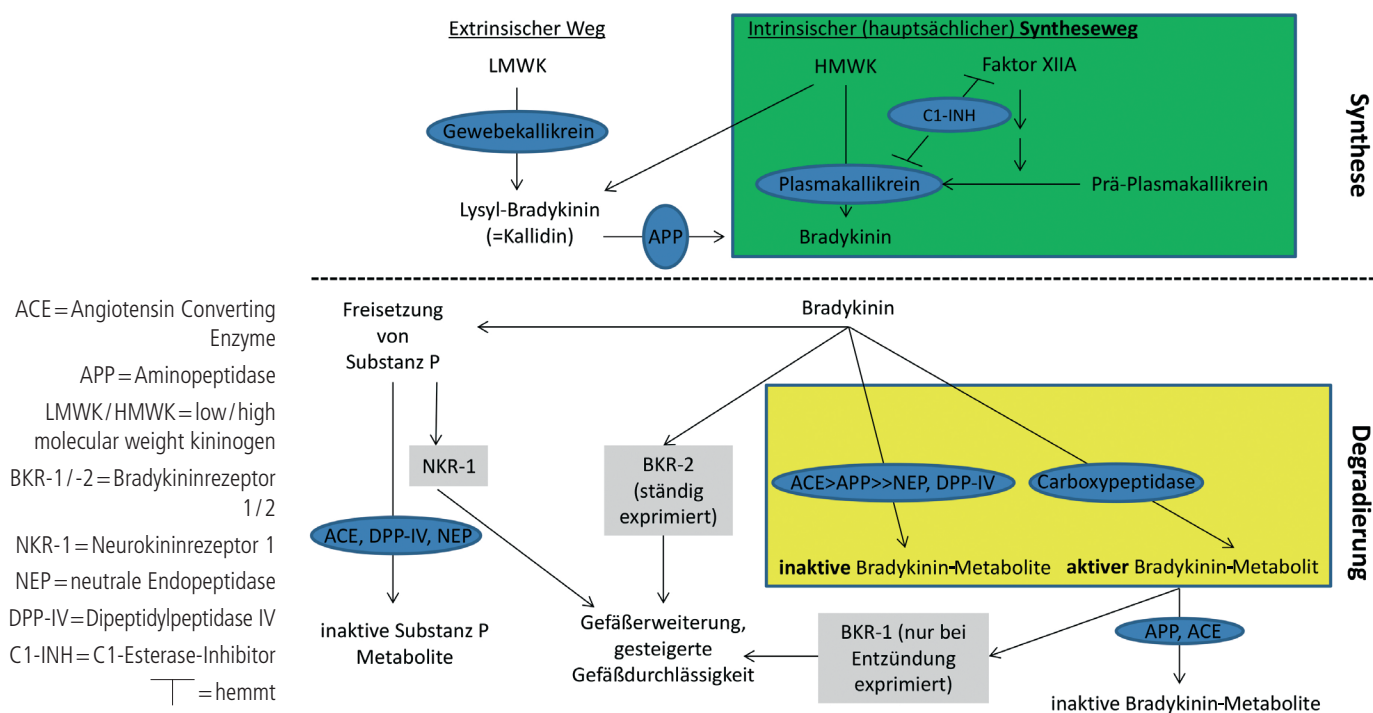


Abbildung 2:

Vereinfachte Darstellung der diskutierten Synthese- und Degradierungswege der Wirkungsvermittlung von Bradykinin

Quelle: modifiziert nach ^{7, 8, 15, 16, 19, 22, 27, 29}

Rezeptoren und Wirkung

Bradykininrezeptoren vermitteln die Wirkung von Bradykinin und kommen ubiquitär auf Zellmembranen vor. Bis jetzt wurden zwei Rezeptoren (BKR-1 und BKR-2) identifiziert.¹⁴ BKR-2 wird konstitutiv exprimiert,¹⁹ BKR-1 nur bei Entzündungszuständen, dann aber innerhalb von Stunden.^{14, 18, 19}

Die Bindung von Bradykinin an BKR-2 auf endothelialen Zellen führt zur Vasodilatation und verstärkter vaskulärer Permeabilität, was wiederum eine interstitielle Flüssigkeitsakkumulation und letztendlich ein Angioödem auslösen kann. Eine Aktivierung von BKR-1 führt ebenfalls zu Gefäßerweiterung und verstärkter Gefäßpermeabilität.^{8, 14}

Der aktive Metabolit von Bradykinin ist vor allem am BKR-1 aktiv, während Bradykinin vor allem BKR-2 aktiviert²² und keine signifikante Aktivität für BKR-1 aufweist.¹⁵

Bradykinin stimuliert auch die Freisetzung von Substanz P aus sensorischen Nerven. Substanz P wiederum erhöht die Gefäßpermeabilität über Bindung an NK(Neurokinin)1-Rezeptoren.^{15, 27, 29} Substanz P wird durch ACE, NEP und DPP-IV degradiert.^{15, 29} Bei einer Hemmung von ACE erfolgt die Degradierung primär durch DPP-IV.^{27, 30, 31}

ARZNEIMITTEL-ASSOZIIERTE, BRADYKININ-MEDIIERTE ANGIOÖDEME ACE-Hemmer

Die Inzidenz von Angioödemem unter ACE-Hemmern liegt bei Europäern bei 0,1 bis 0,7 Prozent.¹⁴ In der Nebenwirkungsdatenbank des BfArM liegen rund 2.000 Meldungen über Angioödemem im Zusammenhang mit der Anwendung von ACE-Hemmern in Deutschland vor.* Demgegenüber stehen Verordnungen von ACE-Hemmern zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen in Höhe von rund 5.700 Millionen DDD (definierte Tagesdosen) nur für 2015.³²

Klinisch betreffen ACE-Hemmer-induzierte Angioödemem häufig das Gesicht, die Lippen oder die Zunge.³³ Sie verlaufen oft mild, also ohne eine Verlegung der Atemwege.⁸ Allerdings wurden auch Todesfälle beschrieben.³⁴ Aufgrund der großen Exposition mit ACE-Hemmern wird weltweit mit mehreren hundert tödlichen Verläufen pro Jahr gerechnet.³⁵

Pathophysiologie ACE-Hemmer-induzierter Angioödemem

Beim ACE-Hemmer-induzierten Angioödem ist der Bradykininabbau gestört³⁶ und es kann zu einer Verdopplung des Bradykininspiegels im Blut kommen.^{22, 37} Es wird davon ausgegangen, dass in der Situation einer ACE-Hemmung die Degradierung von Bradykinin zu inaktiven Metaboliten nun stärker von

* Hinweise zur Interpretation der Daten:

Die Ergebnisse ergeben sich aus der jeweiligen Recherchestrategie, die hier der Kürze halber nur auszugsweise wiedergegeben wird: Inlandsfälle ohne zeitliche Begrenzung, Monosubstanz und Arzneimittelkombinationen, SMQ „Angioödem“, Stichtag 15.5.2017. Die Recherche schloss nur suspected/interacting-Fälle ein, d. h. Fälle, in denen die gesuchte Monosubstanz/Arzneimittelkombination verdächtigt wurde, allein oder interagierend mit anderen Arzneimitteln das Angioödem ausgelöst zu haben, unabhängig davon, ob und ggf. welche anderen Arzneimittel gegeben wurden. Bei Altepase bezieht sich das Ergebnis auf den ATC-Code B, bei Sirolimus auf den ATC-Code L.

Es handelt sich bei den Berichten sowohl um Spontanmeldungen als auch um Berichte aus systematisierten Untersuchungen, aus Projekten oder aus der Literatur. Die Meldungen sind dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte durch pharmazeutische Unternehmer, durch die Arzneimittelkommissionen der Heilberufe, direkt durch niedergelassene oder in Krankenhäusern tätige Ärzte sowie durch sonstige Meldequellen, z. B. von Patienten, berichtet worden. Es muss beachtet werden, dass es sich um Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen handelt, dass also ein Kausalzusammenhang im Einzelfall nicht sicher belegt ist. Ferner lassen sich auf der Grundlage von Spontanberichten keine Aussagen darüber machen, wie häufig eine bestimmte unerwünschte Wirkung unter der Anwendung eines Arzneimittels vorkommt. Auch vergleichende Angaben darüber, wievielmals häufiger eine bestimmte unerwünschte Wirkung bei einem Arzneimittel im Verhältnis zu einem anderen Medikament auftritt, sind anhand solcher Berichte kaum möglich.

anderen Enzymen, nämlich APP, NEP und DPP-IV, abhängt,^{19, 27} wobei APP den größten Beitrag leistet.^{15, 30} Weiterhin soll die im physiologischen Zustand untergeordnete Metabolisierung von Bradykinin über Carboxypeptidasen zu dem aktiven Metaboliten an Bedeutung gewinnen. Entsprechend ist die Degradierung von Bradykinin durch Carboxypeptidasen im Serum von Patienten mit ACE-Hemmer-induziertem Angioödem im Vergleich zu Kontrollpersonen erhöht.^{27, 38} Die Bedeutung der NEP soll im Falle einer Hemmung des ACE weniger in der Degradierung von Bradykinin, sondern eher in der verminderten Degradierung von Substanz P liegen.¹⁵

Wenn der Abbau durch die o. g. Enzyme vermindert ist, z. B. durch andere Arzneimittel oder genetische Varianten, könnte der Effekt einer Hemmung des ACE trotz redundanter Abbauege möglicherweise nicht ausreichend kompensiert werden.^{1, 15, 39}

Bedeutung kompensatorisch tätiger Enzyme – Aminopeptidase P (APP)

Die APP-Aktivität und die Degradierung des aktiven Metaboliten war im Serum von europäischen Patienten mit ACE-Hemmer-induziertem Angioödem reduziert.^{39, 40} In diesem Zusammenhang wurden in mehreren Studien genetische Assoziationen beschrieben, die mit einer reduzierten APP-Aktivität und erhöhten Inzidenz für ACE-Hemmer-induzierte Angioödeme einhergehen.^{15, 24, 25, 41} In einer Studie wurde beispielsweise ein Odds Ratio (OR) von 4,87 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 1,78–13,35; $p=0,002$) für einen funktionalen Polymorphismus, der über eine verminderte Plasmaaktivität von APP mit einer verminderten Metabolisierung von Bradykinin verbunden sein soll, angegeben.²⁴

Ein ethnienabhängiger Polymorphismus für das APP-Gen wurde auch in einer Untersuchung an Patienten schwarzafrikanischer Abstammung mit ACE-Hemmer-induziertem Angioödem gefunden (OR: 2,95; 95%-KI: 1,1–7,9).⁴² Dies passt zu der Beobachtung, dass ACE-Hemmer-induzierte Angioödeme bei Amerikanern schwarzafrikanischer Abstammung im Vergleich zu weißen Amerikanern häufiger auftreten (RR: 3,88; 95 %-KI: 2,99–4,95).^{8, 43–45} Neben genetischen Faktoren sollen auch nicht genetische Faktoren, z. B. Rauchen und – in Tierversuchen – Estrogene, die APP-Aktivität beeinflussen.^{25, 46} So wird das ACE-Hemmer-induzierte Angioödem häufiger bei Frauen (RR: 1,45; 95 %-KI: 0,82–0,95)^{43, 45} und bei Rauchern beobachtet (HR: 2,7; 95 %-KI: 1,1–7,0).^{8, 47}

Bedeutung kompensatorisch tätiger Enzyme – Dipeptidylpeptidase (DPP)-IV

In einer anderen Studie war nicht die APP-Aktivität bei Patienten mit ACE-Hemmer-induziertem Angioödem erniedrigt, sondern die Aktivität von DPP-IV.²³ Hoover et al. spekulierten, dass es eine Subgruppe von Patienten mit ACE-Hemmer-induziertem Angioödem geben könnte, bei denen eine verminderte DPP-IV-Wirkung, genetisch oder durch äußere Faktoren bedingt, eine pathophysiologische Bedeutung hat.¹⁵ Dafür spricht aus ihrer Sicht, dass die DPP-IV-Aktivität während eines Angioödems reduziert ist. Dies sei nicht der Fall, wenn das Angioödem abgeklungen ist oder wenn ACE-Hemmer eingenommen werden, ohne dass ein Angioödem auftritt. Weiterhin sollen erhöhte DPP-IV-Spiegel mit erhöhten Blutzuckerspiegeln einhergehen und Diabetiker daher ein niedrigeres Risiko für das Auftreten eines ACE-Hemmer-induzierten Angioödems im Vergleich zu Nichtdiabetikern haben (RR: 0,88; 95 %-KI: 0,82–0,95).⁴³ Andererseits sei die DPP-IV-Aktivität bei Rauchern erniedrigt, was zu der Beobachtung passt, dass für Raucher ein höheres Risiko für Angioödeme unter ACE-Hemmern beschrieben wurde (s. o.).^{8, 15, 47}

ACE-Hemmer-induzierte Angioödeme – keine homogene Gruppe

Darüber hinaus wurde in einer weiteren Studie eine Assoziation zwischen einer genetischen Variante im NEP-Gen und ACE-Hemmer-induzierten Angioödem beschrieben.⁴¹ Zusammenfassend wurde ver-

mutet, dass es nicht eine homogene Gruppe von Patienten mit ACE-Hemmer-induzierten Angioödem gibt, sondern verschiedene Untergruppen, bei denen andere, kompensatorisch in die Degradierung von Bradykinin und/oder Substanz P involvierte Enzyme weniger wirksam sein könnten.¹⁵ Diese verminderte Wirksamkeit könnte entweder genetisch bedingt sein oder durch äußere Faktoren (z. B. Komedikation) entstehen.¹⁵

Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB)

Auch unter Anwendung von ARB wurden Angioödem beobachtet, wenn auch nur etwas weniger als halb so viele wie unter den ACE-Hemmern.^{8, 14} In der Nebenwirkungsdatenbank des BfArM liegen rund 800 Meldungen über Angioödem im Zusammenhang mit der Anwendung von ARB vor.* ARB sollen den Blutdruck ausschließlich dadurch senken, dass sie die Bindung von Angiotensin II an seinem Rezeptor blockieren, aber keinen Einfluss auf die Aktivität von ACE haben und die Degradierung von Bradykinin nicht inhibieren.⁸ Andererseits weist eine Studie darauf hin, dass ARB auch in das Bradykininsystem eingreifen könnten, da ihre gefäßerweiternde Wirkung durch den Bradykininrezeptor-antagonisten Icatibant gehemmt werden kann.⁴⁸ Für einen Vertreter der ARB wurde gezeigt, dass die Bradykininspiegel im Plasma von Patienten mit Hypertonie ungefähr verdoppelt werden.²¹ Es wurde vermutet, dass auch durch ARB ausgelöste Angioödem durch Bradykinin mediert werden,³⁶ möglicherweise aufgrund einer verminderten Degradierung von Bradykinin durch ACE und NEP.²¹ Dies könnte das Auftreten von Angioödem auch unter ARB erklären. Weiterhin haben Patienten, die unter ACE-Hemmern ein Angioödem entwickelten, ein moderates Risiko (2–17 %) für das Auftreten eines erneuten Angioödems, wenn sie auf ARB umgestellt werden.^{49, 50}

Racecadotril

Angioödem sind ein bekanntes Risiko bei Anwendung von Racecadotril. Allerdings scheinen auch sie wesentlich seltener aufzutreten als bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten. In einer neueren Analyse der französischen Nebenwirkungsdatenbank zu Bradykinin-medierten Angioödem fand sich keine Meldung zum Auftreten eines Angioödems unter Racecadotril.¹² In der Nebenwirkungsdatenbank des BfArM liegen rund 20 Meldungen über Angioödem im Zusammenhang mit der Anwendung von Racecadotril vor.*

Angioödem, die in Spontanberichten gemeldet wurden, betrafen in erster Linie das Gesicht und die Mundhöhle inklusive Schwellungen von Lippen und Zunge. Nur selten wurde zusätzlich Urtikaria berichtet. Dies passt zu der Vorstellung eines Bradykinin-medierten Geschehens. Aus Spontanberichten geht hervor, dass die Mehrheit der Angioödem unter Racecadotril bei Patienten auftrat, die nicht zeitgleich mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden. Eine ACE-Hemmung scheint daher keine Voraussetzung für die Entstehung eines Angioödems zu sein.

Racecadotril ist die Vorstufe zu dem eigentlichen Wirkstoff Thiorphan. Thiorphan wiederum ist ein selektiver NEP-Hemmer. NEP hat vielerlei Substrate, unter anderem atriales natriuretisches Peptid (ANP), Enkephalin und Bradykinin. Im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen wie Herzinsuffizienz oder Bluthochdruck zeigten sich Racecadotril und seine Metaboliten in Tiermodellen aufgrund ihrer Hemmung der ANP-Degradierung und/oder Erhöhung der ANP-Levels und der dadurch erhöhten Natriuresis vielversprechend. Allerdings war die Wirkung von Racecadotril im Vergleich zu anderen Medikamenten eher schwach, sodass diese Entwicklung in diesen Indikationen nicht weiter verfolgt wurde.⁵¹ Durch die Hemmung des Enkephalinabbaus kann die Hypersekretion im Darm bei Diarrhö gestoppt werden. Daher ist Racecadotril zur Behandlung des akuten Durchfalls zugelassen.⁵¹ Da auch Bradykinin ein Substrat

der NEP ist, könnten durch Hemmung des Bradykininabbaus die Entstehung von Angioödemem ausgelöst werden. Eine Studie an Arteriolen von Patienten mit Arteriosklerose konnte zeigen, dass Thiorphan weniger potent als der ACE-Hemmer Captopril in seiner Eigenschaft ist, den Bradykininmetabolismus zu hemmen.⁵²

Im Gegensatz zu den Spontanberichten, die über Angioödemem bei alleiniger Anwendung von Racecadotril informieren, steht eine Tierstudie an Ratten, die darauf hindeutet, dass eine NEP-Hemmung allein keinen vasodilatorischen und die Gefäßpermeabilität steigernden Effekt hat, dass aber ein ACE-Hemmer zusammen mit einem NEP-Hemmer gegeben, in Bezug auf die Entstehung eines Angioödems, additiv wirkt.⁵³

Vasopeptidase-Inhibitoren: Omapatrilat

Omapatrilat hat sowohl ACE-hemmende als auch NEP-hemmende Eigenschaften. Es wurde unter der Vorstellung entwickelt, dass die zusätzliche Hemmung von NEP eine über die ACE-Hemmung hinausgehende Senkung des Blutdruckes und einen positiven Effekt bei Herzinsuffizienz haben würde.^{52, 54, 55} Dies wurde in der OVERTURE-Studie (Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events), einer großen kardiovaskulären Outcome-Studie an Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, untersucht. Es zeigte sich, dass Omapatrilat allein hinsichtlich der kardiovaskulären Endpunkte kaum einen Vorteil gegenüber einem reinen ACE-Hemmer aufwies. Allerdings kam es im Vergleich zu dem ACE-Hemmer zu einer höheren Anzahl an Angioödemfällen (24 [0,8 %] Fälle unter Omapatrilat, 14 [0,5 %] Fälle unter Enalapril).⁵⁴ Bei einer weiteren Studie mit Omapatrilat (Omapatrilat Cardiovascular Treatment versus Enalapril – OCTAVE), einer kardiovaskulären Outcome-Studie an 25.267 Hypertoniepatienten, war das Angioödemrisiko unter Omapatrilat (274 Fälle, 2,17 %) im Vergleich zu Enalapril (86 Fälle, 0,68 %) dreifach erhöht. Bei zwei der Patienten unter Omapatrilat führte die Schwellung zu einer Einengung der Luftwege. Insgesamt waren Menschen schwarzafrikanischer Abstammung (5,54 % unter Omapatrilat; 1,62 % unter Enalapril) und Raucher (3,93 % unter Omapatrilat; 0,81 % unter Enalapril) häufiger betroffen.^{56, 57} Omapatrilat wurde bis jetzt nicht zugelassen.

Am Rattenmodell wurde Omapatrilat auf die Fähigkeit untersucht, verschiedene Bradykinin abbauende Enzyme zu hemmen. Es wurde geschlussfolgert, dass neben der Hemmung von ACE und NEP auch die des APP zu dem erhöhten Auftreten von Angioödemem unter Omapatrilat führte. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Untersuchungen mit ACE-Hemmern wurde postuliert, dass unter der Bedingung der ACE-Hemmung dem APP der größte Beitrag beim Bradykininabbau zukommt. Eine Substanz wie Omapatrilat, die ACE, NEP und APP blockt, müsste daher auch ein hohes Angioödemrisiko aufweisen.⁵⁸

Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI): Sacubitril/Valsartan

Nach dem Misserfolg mit Omapatrilat wurde versucht, statt eines ACE-Hemmers einen ARB mit einem NEP-Hemmer zu kombinieren, um auf der einen Seite die positiven Wirkungen auf Blutdruck und Herzinsuffizienz des ARB durch die zusätzliche Hemmung von NEP zu verstärken, auf der anderen Seite aber das Angioödemrisiko zu minimieren, da der ACE-Hemmer als Hauptauslöser wegfiel. Dies führte zu einer Kombination aus dem ARB Valsartan mit dem NEP-Hemmer Sacubitril.

In der Hauptstudie für die Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit dieser Kombination, der PARADIGM-HF-Studie an Patienten mit Herzinsuffizienz, zeigte sich tatsächlich, dass diese Kombination einen Vorteil gegenüber dem ACE-Hemmer Enalapril hinsichtlich der kardiovaskulären Endpunkte aufwies.⁵⁹ Angioödemem traten in der Sacubitril/Valsartan-Gruppe häufiger als bei der Enalapril-Ver-

gleichsgruppe auf, ohne dass der Unterschied statistisch signifikant war. Keiner dieser Patienten hatte eine Verengung der Luftwege. Insgesamt war die Häufigkeit von Angioödemen bei PARADIGM-HF niedriger als bei OUVERTURE oder OCTAVE (19 Patienten [0,5 %] in der Sacubitril/Valsartan-Gruppe, 10 Patienten [0,2 %] in der Enalapril-Gruppe).⁶⁰ Auch hier war die Inzidenz eines Angioödems bei Menschen schwarzafrikanischer Abstammung höher (5/213 [2,3 %] in der Sacubitril/Valsartan-Gruppe, 1/214 [0,46 %] in der Enalapril-Gruppe).⁶¹ In der Nebenwirkungsdatenbank des BfArM liegen rund 40 Meldungen über Angioödeme im Zusammenhang mit der Anwendung von Sacubitril/Valsartan vor.*

Gewebe-Plasminogen-Aktivator

Das Auftreten von Angioödemen unter Anwendung von Gewebe(tissue)-Plasminogen-Aktivator (tPA, Alteplase) bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall ist bekannt.⁶² Die Inzidenz soll ca. 1,3 %–5,9 %, nach einer aktuelleren Publikation von 2015 sogar 7,9 % betragen (42/530 Patienten; 95 %-KI: 5,5 %–10,6 %).⁶² In dieser retrospektiven Analyse wurde darüber hinaus gezeigt, dass tPA-assoziierte Angioödeme mit der vorherigen Einnahme von ACE-Inhibitoren assoziiert sind (OR: 2,3; 95 %-KI: 1,1–4,7).⁶² In einer älteren Studie war diesbezüglich ein höheres Risiko beschrieben worden (OR: 16,7; 95 %-KI: 3,3–84,3).⁶³ In der Nebenwirkungsdatenbank des BfArM liegen rund 120 Meldungen über Angioödeme im Zusammenhang mit der Anwendung von Alteplase vor.*

Plasminogen wird von tPA zu Plasmin hydrolysiert, das wiederum hochmolekulares Kininogen spaltet und dadurch Bradykinin freisetzt. In Bezug auf die Pathophysiologie wurde spekuliert, dass tPA die Bradykininbildung durch diesen Mechanismus steigert.⁶² Daher könnten theoretisch sowohl eine erhöhte Produktion von Bradykinin durch tPA als auch eine verminderte Degradierung von Bradykinin (durch ACE-Hemmer) das Risiko für Angioödeme erhöhen.⁶³ Dadurch ließe sich das erhöhte Risiko für tPA-assoziierte Angioödeme unter gleichzeitiger Therapie mit ACE-Hemmern erklären.

Dipeptidylpeptidase-IV-Hemmer (DPP-IV-Hemmer, Gliptine)

DPP-IV ist ein multifunktionales Enzym, das eine Rolle u. a. bei der Immunfunktion und der Regulierung des Blutzuckerspiegels spielt.^{27, 64} Es degradiert Glucagon-like peptide I (GLP-1).^{30, 36} Über eine Hemmung von DPP-IV verlängern Gliptine (DPP-IV-Hemmer) die GLP-1-abhängige Insulinsekretion in den Betazellen des Pankreas und werden daher zur oralen Therapie des Typ-2-Diabetes eingesetzt.^{30, 65, 66} DPP-IV degradiert allerdings auch Bradykinin und Substanz P.^{15, 22, 23, 27, 29} Einer Publikation zufolge könnte Substanz P eine größere Rolle bei DPP-IV-Hemmer-assoziierten Angioödemen spielen als Bradykinin, da Substanz P primär von DPP-IV degradiert wird, nicht aber Bradykinin.²⁹ Anderen Publikationen zufolge kommen Angioödeme unter Anwendung von DPP-IV-Hemmern nur vor, wenn gleichzeitig durch ACE-Hemmung die Bradykinindegradierung blockiert wird und ACE auch nicht kompensatorisch Substanz P abbauen kann.^{27, 29, 30}

In einer Metaanalyse wurde gezeigt, dass die Anwendung von Vildagliptin, als ein Vertreter der Gliptine, nicht mit einem erhöhten Angioödemrisiko verbunden ist.³⁰ Allerdings war das Risiko bei Patienten, die gleichzeitig ACE-Hemmer anwendeten, erhöht: 14 Fälle unter 2.754 Vildagliptinanwendern versus ein Fall unter 1.819 Anwendern von Komparatoren (OR: 4,57; 95 %-KI: 1,57–13,28).³⁰ In der Literatur wird aber auch vermutet, dass DPP-IV-Hemmer-assoziierte Angioödeme deshalb weniger häufig berichtet werden, da im klinischen Alltag vor allem ACE-Hemmer-induzierte Angioödeme präsent sind.²⁹ In der Nebenwirkungsdatenbank des BfArM liegen rund 130 Meldungen über Angioödeme im Zusammenhang mit der Anwendung von Gliptinen vor.*

Die mTOR-Hemmer

Als Mechanistic(or mammalian)-target-of-rapamycin(mTOR)-Hemmer wird eine Gruppe von Substanzen beschrieben, die die mTOR-Signalwege (mTORC1 und mTORC2) unterbrechen.⁶⁷ Bekannte Vertreter sind beispielsweise Sirolimus und Everolimus, die u. a. zur Immunsuppression z. B. bei Transplantatempfängern eingesetzt werden.⁶⁷ In der Nebenwirkungsdatenbank des BfArM liegen rund 360 Meldungen über Angioödeme im Zusammenhang mit der Anwendung von Everolimus und rund 40 Meldungen zu Sirolimus vor.*

Eine erhöhte Inzidenz von Angioödemem bei Organtransplantatempfängern unter Behandlung mit mTOR-Hemmern wurde in Fallberichten beschrieben.⁶⁸ In einer Querschnittsstudie traten bei zwölf von 80 (15 %) nierentransplantierten Patienten unter Therapie mit Sirolimus Angioödeme ohne Urtikaria auf.⁶⁹ Die Autoren vermuteten eine kausale Rolle von Sirolimus bei der Entstehung der Angioödeme. Allerdings nahmen von den zwölf Patienten vier ACE-Hemmer, zwei ARB und einer einen ACE-Hemmer zusammen mit Tacrolimus ein.⁶⁹

In einer retrospektiven Analyse nahmen von 309 nierentransplantierten Patienten, die mTOR-Hemmer erhalten hatten, 137 zusätzlich ACE-Hemmer ein.⁶⁸ Diese Kombinationsbehandlung war mit einer Angioödeminzidenz von 6,6 Prozent versus 1,9 Prozent bei alleiniger Therapie mit mTOR-Hemmern verbunden.⁶⁸ Generell scheinen Angioödeme nach Angaben der Autoren bei mit Sirolimus behandelten Patienten mild zu verlaufen.⁶⁸

DPP-IV (auch als Oberflächenmarker CD26 bekannt) spielt eine Rolle bei der Aktivierung und Proliferation von T-Lymphozyten.^{64, 70} Immunsuppressiva erniedrigen die Expression von CD26 auf T-Lymphozyten⁷⁰ und die Aktivität des zirkulierenden DPP-IV.⁷⁰ Dazu passt, dass eine Assoziation eines reduzierten DPP-IV-Spiegels unter Immunsuppressiva mit einem Anstieg von Angioödemem bei Patienten beobachtet wurde, die gleichzeitig ACE-Hemmer einnahmen.⁷⁰

REGULATORISCHE BEDEUTUNG UND FORSCHUNGSPROJEKT

Die Verordnung von ACE-Hemmern zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland belief sich 2015 auf rund 5.700 Millionen DDD, die für ARB auf rund 2.800 Millionen DDD und die für Glipatine auf rund 340 Millionen DDD.³² In der Literatur wird für Deutschland eine Inzidenz von 20.000 bis 35.000 Fällen von ACE-Hemmer-induzierten Angioödemem pro Jahr geschätzt.¹⁴ Wie in dem Artikel dargestellt, kann es individuelle Variabilitäten im Bradykininabbau geben, entweder genetisch oder durch äußere Faktoren bedingt, die die Empfänglichkeit für ACE-Hemmer-induzierte Angioödeme erhöhen könnten.

Auch für andere Arzneimittel wurde über ein erhöhtes Risiko für Bradykinin-medierte Angioödeme bei alleiniger Anwendung berichtet. Darüber hinaus scheinen bestimmte Arzneimittel, bei gleichzeitiger Anwendung mit ACE-Hemmern, das Risiko durch additive Effekte auf den Bradykininabbau weiter erhöhen zu können.

Durch Kenntnis einerseits der pathophysiologischen Mechanismen, die zu einem Bradykinin-medierten Angioödem führen, und andererseits der Angriffspunkte von Arzneimitteln könnten neue Arzneimittel oder Arzneimittelkombinationen gezielter im Hinblick auf ein Angioödemrisiko untersucht werden.

Zusammenfassend besteht ein regulatorisches Interesse, individuelle Risikofaktoren für das Auftreten Bradykinin-medierter Angioödeme unter Therapie mit ACE-Hemmern und perspektivisch auch anderen Arzneimitteln weiter zu untersuchen. Dieser Thematik wird daher in einem aktuellen Forschungsprojekt des BfArM weiter nachgegangen, das in einem korrespondierenden Artikel in der Rubrik Forschung ab Seite 32 dieser Ausgabe des Bulletins vorgestellt wird.

FAZIT

Bei Angioödemem können pathophysiologisch Histamin- und Bradykinin-medierte Formen differenziert werden. Klinisch unterscheiden sich die Bradykinin- von den Histamin-medierten Formen durch den fehlenden Juckreiz. Therapeutisch ist eine antiallergische Therapie bei Bradykinin-medierten Angioödemem, anders als bei Histamin-medierten Angioödemem, in der Regel nicht hilfreich.

Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer lösen typischerweise Bradykinin-medierte Angioödeme aus. Als Ursache wird ein verminderter Bradykininabbau durch die Hemmung des ACE angenommen. In diesem Fall kommt den anderen Bradykinin-degradierenden Enzymen eine größere Bedeutung zu. Wenn auch diese in ihrer Wirkung vermindert sind, z. B. durch genetische Varianten oder äußere Faktoren, könnte die Hemmung des ACE trotz redundanter Abbauwege möglicherweise nicht ausreichend kompensiert werden.

Auch für andere Arzneimittel wurde über ein erhöhtes Angioödemrisiko bei alleiniger Anwendung oder insbesondere in Kombination mit ACE-Hemmern berichtet. Ursächlich wurde ebenfalls ein Zusammenhang mit dem Abbau von Bradykinin oder der Substanz P vermutet. Dabei könnten bei den Angioödemem, die bei gleichzeitiger Anwendung mit ACE-Hemmern auftreten, additive Effekte in Bezug auf den Bradykininabbau eine Rolle spielen.

Literaturverzeichnis auf der Website des BfArM
www.bfarm.de → Service → Bulletin zur Arzneimittelsicherheit

// Nebenwirkungsprofil von Alemtuzumab (LEMTRADA®) im Anwendungsgebiet der multiplen Sklerose //

L. HEYMANS

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

Alemtuzumab (Handelsname LEMTRADA®) ist ein rekombinanter humanisierter Antikörper, der sich gegen das 21- bis 28-kD-Glykoprotein CD52 richtet. LEMTRADA® ist in der Europäischen Union seit 12.09.2013 für die Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung zugelassen. Das Paul-Ehrlich-Institut hat Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zu LEMTRADA® in der Indikation multiple Sklerose aus dem deutschen Spontanerfassungssystem mit dem in der Fachinformation beschriebenen bekannten Nebenwirkungsprofil im Hinblick auf neue Signale verglichen.

LEMTRADA® (ALEMTUZUMAB) IM ÜBERBLICK

Alemtuzumab ist ein rekombinanter humanisierter Antikörper, der sich gegen das 21- bis 28-kD-Glykoprotein CD52 richtet. CD52 ist ein Antigen auf der Zelloberfläche, das in hohen Konzentrationen auf T-Lymphozyten (CD3+) und B-Lymphozyten (CD19+) und in niedrigen Konzentrationen auf anderen Immunzellen wie Killerzellen, Monozyten und Makrophagen vorkommt. Alemtuzumab wirkt durch antikörperabhängige, zellvermittelte Zytolyse und komplementvermittelte Lyse nach Zelloberflächenbindung an T- und B-Lymphozyten. LEMTRADA® ist in der Europäischen Union seit 12.09.2013 für die Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung zugelassen.

Die Therapieempfehlung umfasst regelhaft zwei Behandlungsphasen im Abstand von einem Jahr. In der Behandlungsphase im ersten Jahr sind 12 mg/Tag als intravenöse Infusion an fünf aufeinanderfolgenden Tagen vorgesehen, entsprechend einer Gesamtdosis von 60 mg Alemtuzumab. In der Behandlungsphase im zweiten Jahr besteht die intravenöse Dosis aus 12 mg/Tag, die an drei aufeinanderfolgenden Tagen (36 mg Gesamtdosis) verabreicht wird. Die Nachbeobachtung der Patienten sollte ab Behandlungsbeginn bis 48 Monate nach der letzten Infusion erfolgen.

MELDUNGEN ÜBER DEN VERDACHT EINER NEBENWIRKUNG NACH LEMTRADA® (ALEMTUZUMAB) AUS DEUTSCHLAND

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) hat Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zu LEMTRADA® (Alemtuzumab) in der Indikation multiple Sklerose (MS) aus dem deutschen Spontanerfassungssystem ausgewertet.

Bis zum 27.4.2017 wurden dem PEI insgesamt 397 Nebenwirkungsverdachtsfälle mit 1.452 unerwünschten Ereignissen in der Indikation MS berichtet. Die überwiegende Mehrheit der berichteten unerwünschten Ereignisse bezieht sich auf bekannte Nebenwirkungen, beispielsweise Infusionsreaktionen mit Symptomen wie Fieber (n=42 Meldungen), Ausschlag (n=38), Kopfschmerzen (n=32) sowie Schüttelfrost (n=20). Als Ausdruck einer Infusionsreaktion wurden auch 18 Fälle einer Bradykardie mitgeteilt, die bei zehn Patienten mit einer Herzfrequenz von ≤ 40 Herzschlägen pro Minute und bei drei Patienten mit einer Herzfrequenz von ≤ 30 Herzschlägen pro Minute einherging. Bei keinem Patienten wurde ein bleibender Schaden berichtet. Eine positive Reexposition wurde bei sechs Patienten beschrieben.

Es ist bekannt, dass die Behandlung mit LEMTRADA® zur Bildung von Autoantikörpern und einem erhöhten Risiko für autoimmun vermittelte Erkrankungen, einschließlich Schilddrüsenerkrankungen und ITP, führen kann.¹ Erwartungsgemäß wurden vergleichsweise häufig Schilddrüsenerkrankungen (n = 46) wie Autoimmunthyreoiditis/Thyreoiditis, Morbus Basedow oder Hyperthyreose gemeldet. Aus klinischen Studien ist bekannt, dass etwa 36 Prozent der mit LEMTRADA® Behandelten innerhalb von 48 Monaten nach der ersten Behandlung eine autoimmune Schilddrüsenerkrankung entwickeln.¹

Insgesamt wurden bei 38 Patienten eine ITP, Thrombozytopenie beziehungsweise ein Thrombozytenabfall berichtet, wobei bei einem männlichen Patienten sowohl nach dem ersten als auch nach dem zweiten Therapiezyklus eine Thrombozytopenie auftrat. Eine Übersicht der Meldungen ist in den Tabellen 1 und 2 abgebildet.

Tabelle 1: Idiopathische thrombozytopenische Purpura, Thrombozytopenie, Thrombozytenabfall während und nach der ersten Behandlungsphase

Geschlecht	
weiblich	15
männlich	9*
keine Angabe	2
Ausgang	
Allgemeinzustand verbessert	3
zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht wiederhergestellt	7
unbekannt	6
vollständig wiederhergestellt	10
Blutung	3
TTO; Time to Onset; Zeit bis Beginn der Symptomatik nach Beginn der Behandlung	
0–5 Tage	4*
6–9 Tage	0
10–29 Tage	2
30–59 Tage	2
120–179 Tage	0
180–209 Tage	2
mehr als 210 Tage	7
unbekannt	9**, ***
Thrombozytenzahl	
Anzahl Meldungen mit Angabe der Anzahl pro µl	13
Median (Min./Max.) Anzahl pro µl	22.000 (3000; 103.000)

*positive Reexposition nach zweitem Zyklus

** milde Thrombozytopenie im Zusammenhang mit einer Listeriensepsis

*** ein Fall mit Thrombozytopenie wenige Tage nach der ersten Infusion

Tabelle 2: Idiopathische thrombozytopenische Purpura, Thrombozytopenie, Thrombozytenabfall während und nach der zweiten Behandlungsphase

Geschlecht	
weiblich	9
männlich	4*
Ausgang	
zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht wiederhergestellt	6
unbekannt	5
Tod	1
wiederhergestellt	1
Blutung	5
TTO; Time to Onset; Zeit bis Beginn der Symptomatik nach Beginn der Behandlung	
0–3 Tage	1
10–29 Tage	3*
60–119 Tage	1
180–210 Tage	2
mehr als 210 Tage	3
unbekannt	3
Thrombozytenzahl	
Anzahl Meldungen mit Angabe der Anzahl pro μl	5
Median (Min./Max.) Anzahl pro μl	6.000 (500; 79.000)

*positive Reexposition nach zweitem Zyklus

Thrombozytopenien traten sowohl nach dem ersten als auch nach dem zweiten Behandlungszyklus auf, wobei bei einzelnen Patienten der Thrombozytenabfall schon zeitnah zur ersten Infusion festgestellt wurde. Bei zehn Patienten wurden Blutungen berichtet. Sowohl nach der ersten als auch nach der zweiten Behandlungsphase wurden vereinzelt kritische Thrombozytopenien von weniger als 20.000 Thrombozyten pro μl gemessen (siehe Tabellen 1 und 2). Ein MS-Patient verstarb nach einer Monate andauernden, therapierefraktären ITP unter dem klinischen Bild einer Hirnstammbilung bei einer Thrombozytenzahl von 1.000 pro μl . Die Thrombozytopenie war ca. 6,5 Monate nach Abschluss der zweiten Behandlungsphase mit LEMTRADA® aufgetreten. Weitere Verdachtsfälle von autoimmunen Zytopenien betrafen neun Neutropenien, zwei hämolytische Anämien und drei Panzytopenien.

Infektionen unter LEMTRADA® sind bekannte Nebenwirkungen. Im Rahmen der Spontanerfassung aus Deutschland wurde ein breites Spektrum von zumeist blauen Infektionen wie Harnwegsinfektionen, oralen Herpesinfektionen oder oberflächlichen Pilzinfektionen bei insgesamt 73 Patienten berichtet. Eine Patientin verstarb ca. zwei Wochen nach der letzten Injektion von LEMTRADA® des ersten Behandlungszyklus und einer Pneumonie im septischen Schock mit Multiorganversagen. Der ursächliche Zusammenhang mit LEMTRADA® wurde vom PEI als „möglich“ beurteilt. Eine weitere Patientin entwickelte mehrere Monate nach dem zweiten Behandlungszyklus einen Morbus Still, weshalb sie mit Plasmapherese und nicht näher spezifizierter Immuntherapie behandelt wurde. Etwa drei Monate später wurden eine toxische Agranulozytose, eine Clostridieninfektion und eine neutropene Sepsis festgestellt. Die Patientin verstarb an einem Multiorganversagen. Wegen fehlender Informationen zur Anamnese

und zur Begleittherapie lässt sich der ursächliche Zusammenhang mit der LEMTRADA®-Therapie nicht beurteilen.

Von Interesse sind außerdem zehn Fälle einer Listerieninfektion (Sepsis, Meningitis, Enzephalitis), die mit einer Ausnahme zwischen sechs Tagen und ca. zwei Wochen nach Beginn der Therapie auftraten. Insbesondere bei den Fällen, in denen bereits unmittelbar nach der Therapie eine Listerieninfektion auftrat, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Patienten bereits vor Therapiebeginn infiziert waren. In einem Fall wurde ca. sieben Wochen nach Beginn der Therapie eine Listerienmeningitis diagnostiziert. In keinem Fall wurde ein tödlicher Verlauf dokumentiert.

MONITORING

Die Fachinformation und das Schulungsmaterial, das als zusätzliche Risikominimierungsmaßnahme die Patientenkarte und den Leitfaden für Patienten sowie den Leitfaden und die Checkliste für Ärzte umfasst und einen obligaten Teil der europäischen Zulassung für LEMTRADA® darstellt, gehen auf Voruntersuchungen, notwendige Aufklärung, Erhebung von Basisdaten, Risiken der Behandlung und Verpflichtungen zur Überwachung ein. Während der Behandlung und bis 48 Monate nach der letzten Infusion stehen monatliche Laboruntersuchungen an. Dabei sollten das vollständige Differenzialblutbild erfasst werden sowie die Serumkreatininbestimmung und die Urinanalyse mit mikroskopischer Sedi-mentanalyse erfolgen. Schilddrüsenfunktionstests sind alle drei Monate bis 48 Monate nach der letzten Infusion erforderlich.

DISKUSSION

Im Abschnitt 4.4 *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung* der Fachinformation wird auf die ITP hingewiesen, denn schwerwiegende Ereignisse von ITP wurden bereits in kontrollierten klinischen Studien zu MS bei etwa einem Prozent der behandelten Patienten beobachtet. In der Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass eine ITP im Allgemeinen 14 bis 36 Monate nach der ersten Exposition auftritt. Dies erklärt die Forderung nach einer langfristigen Überwachung, die vor Beginn der Behandlung beginnt und danach monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion andauert. Die Meldungen aus Deutschland zeigen jedoch, dass auch schon zu einem früheren Zeitpunkt, teilweise bereits während der initialen Therapie beziehungsweise in unmittelbarem Anschluss daran, Thrombozytopenien auftreten können.

In einer aktuellen Publikation vom Februar 2017 wurden die Thrombozytenwerte von 22 MS-Patienten eines Zentrums über die fünf Behandlungstage des ersten Therapiezyklus verfolgt. Dabei zeigte sich bei allen eine unmittelbare, aber vorübergehende und sich häufig selbstlimitierende Absenkung der Thrombozytenzahl unter LEMTRADA®, die meist nur an den unteren Normwert heranreichte. Drei Patienten zeigten Symptome in Form von kleinfleckigen Hautblutungen. Alle Patienten erholten sich spontan spätestens innerhalb von zwei Monaten. Der Mechanismus des passageren Thrombozytenabfalls bleibt ungeklärt, es wird aber ein grundsätzlicher Unterschied zum bekannten sekundären Autoimmunphänomen (wie z. B. der ITP) nach LEMTRADA® vermutet.²

Auch die Kombination verschiedener Autoimmunerkrankungen wurde berichtet. So traten gemäß eines Fallberichts (Case Report) bei zwei Patienten neun und elf Monate nach Therapiebeginn mit LEMTRADA® gleichzeitig eine schwere ITP und teils mit Hyperthyreose, teils ohne klinische Symptomatik einhergehende Schilddrüsenstörungen mit Nachweis von Antikörpern auf. Die unerwünschten Reaktionen sprachen auf die Gabe von Kortikosteroiden und Immunglobulinen an. Die mehrjährige RRMS war bei beiden Patienten vorbehandelt und schwere Lymphopenien unter Fingolimod (Gilenya®)-Behandlung

REFERENZEN

1. Genzyme Therapeutics Ltd. (UK): Produktinformation LEMTRADA® (Alemtuzumab). 2016; www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003718/human_med_001678.jsp&mid=WC-0b01ac058001d124
2. Ranganathan U et al.: Immediate transient thrombocytopenia at the time of alemtuzumab infusion in multiple sclerosis. Multiple sclerosis. (Houndmills, Basingstoke, England) 2017;1352458517699876
3. Obermann M et al.: Simultaneous early-onset immune thrombocytopenia and autoimmune thyroid disease following alemtuzumab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. Multiple sclerosis. (Houndmills, Basingstoke, England) 2016;22:1235-1241
4. Dörr J et al.: Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: Patient selection and special considerations. Drug design, development and therapy. 2016;10: 3379-3386
5. Holmoy T et al.: Listeria monocytogenes infection associated with alemtuzumab – a case for better preventive strategies. BMC Neurol. 2017;17(1):65

fürten zur Umstellung der Therapie auf LEMTRADA®.³ Die Autoren betonen die unerwartet frühe Entwicklung der immunbedingten Thrombopenie (early-onset ITP), offenbar vor dem Hintergrund der oben erwähnten Angaben in der LEMTRADA®-Fachinformation.

Biomarker, die eine Voraussage des Ansprechens auf die LEMTRADA®-Behandlung geben könnten, sind leider genauso wenig verfügbar wie Bioindikatoren zur Identifikation von Patienten mit besonderem Risiko für therapiebedingte sekundäre Autoimmunerkrankungen. Dieser Umstand betont die Notwendigkeit eines sorgfältigen Monitorings.⁴

Es wurden zehn Fälle einer schwerwiegenden Listerieninfektion berichtet. In der Fachinformation wird empfohlen, dass Patienten, die mit LEMTRADA® behandelt werden, bis einen Monat nach der Behandlung auf rohes oder nicht genügend durchgegartes Fleisch, Weichkäse und nicht pasteurisierte Milchprodukte verzichten. Möglicherweise ist das Risikointervall in einzelnen Fällen jedoch etwas länger als bisher vermutet. Holmoy et al.⁵ berichten über 16 Patienten mit MS, die im Zusammenhang mit der Behandlung mit LEMTRADA® eine Listeriose entwickelt haben. Einer der 16 Patienten entwickelte erste Erkrankungssymptome bereits wenige Stunden nach der dritten Infusion des zweiten Therapiezyklus. Der Patient hatte Weichkäse und rohe Wurstwaren drei Tage vor der Therapie verzehrt. Die Autoren empfehlen, auch schon in der Woche vor der Behandlung auf entsprechende Nahrungsmittel zu verzichten.

FAZIT

Im Anwendungsbereich der MS gibt es zum Wirkstoff Alemtuzumab (Produktname LEMTRADA®) aus der Spontanerfassung und der Literatur Hinweise, dass neben der ITP, die nach Angaben in der Fachinformation vor allem erst nach der zweiten Behandlungsphase zu erwarten ist, sehr frühe und zum Teil schwerwiegende Thrombozytopenien bereits schon mit der Initialisierung der LEMTRADA®-Behandlung innerhalb der ersten Behandlungsphase auftreten können. Der Mechanismus der frühen Thrombozytopenie-Entstehung ist bislang ungeklärt.

Das Paul-Ehrlich-Institut bittet die Fachkreise, die Möglichkeit einer frühen Thrombozytopenie unter der Initialisierung der MS-Behandlung mit LEMTRADA® in Betracht zu ziehen und Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zu melden.

Gemäß der Fachinformation sollten Patienten informiert werden, dass der Genuss von rohem und unzureichend gegartem Fleisch, rohem Fisch sowie Rohmilcherzeugnissen unter LEMTRADA® für mindestens einen Monat zu vermeiden ist. Einzelberichte weisen darauf hin, dass auch bei unmittelbar vor der Therapie konsumierten Lebensmitteln die Gefahr einer schwerwiegenden Listerieninfektion besteht.

// Umbrella-, Basket-Studien und adaptive Studien- ansätze – Aspekte des Genehmigungsverfahrens der klinischen Prüfung //

B. KELLER-STANISLAWSKI

H. KRAFFT

G. SZALAY

P. VOLKERS

E. WOLFF-HOLZ

(PEI)

T. SUDHOP

C. RIEDEL

E. STAHL

(BfArM)

In den vergangenen Jahren haben wissenschaftliche Fortschritte unter anderem in der Molekularbiologie und Immunologie zur Entwicklung neuer, gezielter Therapien u. a. bei der Behandlung verschiedenster maligner Tumoren geführt. Im Bereich dieser neuartigen Therapieoptionen besteht zunehmend der Bedarf, das klassische Design klinischer Prüfungen durch ein Repertoire neuer Studienkonzepte zu ergänzen, die den Entwicklungsprozess von neuartigen Therapien in der Phase der klinischen Prüfung flexibilisieren und beschleunigen sollen. Hierzu zählen neben adaptiven Designs auch Basket- und Umbrella-Designs.

Am 27. April 2017 fand im Paul-Ehrlich-Institut ein Workshop zur Genehmigung klinischer Prüfungen mit Umbrella-, Basket- und adaptiven Studiendesigns statt. Anlass für diesen vom PEI durchgeführten Workshop war, dass zunehmend klinische Prüfungen mit komplexen Studiendesigns insbesondere für Arzneimittel in onkologischen Indikationen beantragt werden. Deren Bewertung stellt die Ethikkommissionen und die Bundesoberbehörden vor neue Herausforderungen.

Der Workshop sollte als Startpunkt für eine umfassende Diskussion zur Erarbeitung gemeinsamer Empfehlungen zur Genehmigung und konsistenten Bewertung der o. g. Studienprotokolle auf Basis anerkannter Kriterien dienen, auch über die Empfehlungen der FDA¹ und EMA² hinaus. Entsprechende Empfehlungen sollen dazu beitragen, die Validität und Aussagefähigkeit komplexer klinischer Prüfungen und die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten. Teilnehmer waren neben dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), klinisch tätige Experten, Biometriker, Vertreter der Ethikkommissionen, eines Industrieverbandes sowie jeweils ein Vertreter der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und des Bundesministeriums für Gesundheit.

KOMPLEXE STUDIENDESIGNS

Adaptive Studiendesigns

Adaptive Studiendesigns zeichnen sich dadurch aus, dass auf Basis aktueller Studiendaten im Verlauf einer klinischen Prüfung Aspekte des Studiendesigns modifiziert werden können. Mögliche Modifikationen sind z. B. Änderungen der Ein-/Ausschlusskriterien, der Fallzahl, der Dosis der Prüfsubstanz, der Randomisierung oder des primären Endpunktes. Die meisten modernen Studiendesigns enthalten bereits adaptive Studienelemente.

Ziel dieser adaptiven Studien ist es, vielversprechende Therapieansätze rasch zu erkennen und weiterzuentwickeln bzw. weniger effektive Ansätze frühzeitig zu stoppen. Neben den potenziellen Vorteilen adaptiver Studiendesigns besteht allerdings die Gefahr schwer kontrollierbarer Verzerrungen der Studienergebnisse, d. h. eine hohe Anfälligkeit für Bias oder eine Überschätzung von Effekten. Ein Grund für den Einsatz adaptiver Designs ist, dass bezüglich eines oder mehrerer „Eckpfeiler“ einer Studie bei der Planung eine so große Unsicherheit vorliegt, dass die entsprechenden Annahmen im Rahmen der

laufenden Studie präzisiert werden sollen, um dann gegebenenfalls das Studiendesign zu modifizieren. Beispiele für häufige Modifikationen sind Fallzahladaption und Dosisselektion. Grundsätzlicher Diskussionsbedarf besteht daher darüber, welche Unsicherheiten der wissenschaftlichen Erkenntnisse hinsichtlich der Patientenkohorte, der Dosis des Prüf arzneimittels (IMP, investigational medicinal product), der Begleittherapie und/oder geeignetem primärerem Endpunkt vor Beginn der klinischen Prüfungen aus klinischer, regulatorischer und ethischer Sicht akzeptiert werden können.

Umbrella-Studien

Umbrella-Studien enthalten häufig adaptive Elemente wie das flexible Öffnen und Schließen von Substudien/Studienarmen in Abhängigkeit von Erkenntnissen, die während der Studie zum Effekt der Studienarz neimittel auf ein molekulares Target gewonnen werden. Bei Umbrella-Studien werden z. B. Tumoren einer Entität zumeist auf der Basis von genomischen oder proteomischen Biomarkern auf unterschiedliche Alterationen untersucht und die Patienten entsprechend in verschiedene Subgruppen unterteilt, die mit unterschiedlichen Wirkstoffen behandelt werden (unterschiedliche Prüf arme).

Basket-Studien

Im Rahmen von Basket-Studien werden Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten in einem gemeinsamen Studienprotokoll therapiert, weil die unterschiedlichen Tumorentitäten eine definierte, gemeinsame genetische Alteration oder Expression eines gemeinsamen Targets zeigen, gegen die sich das Prüf arzneimittel richtet. Bei einzelnen Basket-Studien ist der klinische Stellenwert vor dem Hintergrund weiterer, bisher unbekannter genomischer Alterationen und/oder unterschiedlicher Ausprägung des therapeutischen Targets jedoch zu hinterfragen.

ASPEKTE DER DISKUSSION

Für die weitere Entwicklung der Arzneimitteltherapie sind neue Studienansätze von großer Bedeutung. Die genannten Studiendesigns bergen aufgrund der Komplexität neben unverkennbaren Vorteilen allerdings auch Unwägbarkeiten in Bezug auf die Validität der Ergebnisse, die Sicherheit der Patienten, die ethische Vertretbarkeit und die praktische Durchführung. Fraglich ist, ob sich durch Umbrella- und Basket-Studien uneingeschränkt aussagekräftige Daten generieren lassen.

Die Mehrheit der Workshopteilnehmer war der Ansicht, dass Basket- und Umbrella-Studien sowie andere adaptive Designs in explorativen klinischen Prüfungen akzeptabel sind. Die so gewonnenen Hypothesen sollten dann idealerweise in klassischen randomisierten, kontrollierten klinischen Prüfungen bestätigt werden. Vermischungen zwischen explorativen (hypothesengenerierenden) und konfirmatorischen (hypothesentestenden) Studien in einem Studienansatz wurden kritisch gesehen.

Post-hoc-Änderungen einer klinischen Prüfung sollten, soweit möglich, vermieden werden, da „klassische“ statistische Verfahren bei Post-hoc-Änderungen ungeeignet sind, mögliche systematische Verzerrungen zu adressieren und eine Fehlerkontrolle in der Regel nicht garantiert werden kann. Bei einem adaptiven Studiendesign sollten mögliche Änderungen des Studiendesigns aufgrund der Ergebnisse der laufenden klinischen Prüfung prospektiv geplant und detailliert im Studienprotokoll beschrieben werden. Ausnahmen sind sicherheitsrelevante Änderungen zum Schutz der Prüfungsteilnehmer. Kontrovers diskutiert wurde, wie Post-hoc-Änderungen des Studiendesigns zu bewerten sind, die sich auf geänderte externe wissenschaftliche Erkenntnisse beziehen.

Um die Integrität und Validität der wissenschaftlichen Studiendaten umfassend bewerten zu können, sollten Entscheidungskriterien für Änderungen einer laufenden klinischen Prüfung, einschließlich

möglicher Auswirkungen auf die Validität der geplanten Auswertungen, ausreichend beschrieben und wissenschaftlich begründet werden. Damit sollen die Voraussetzungen für eine wissenschaftliche Nachvollziehbarkeit im Rahmen der Genehmigung durch Bundesoberbehörden oder Ethikkommissionen geschaffen werden. Dies gilt insbesondere bei der Einführung neuer Untergruppen (Strata). Selbstverständlich sind die Patienteninformationen entsprechend zu ändern. Es sollte auch erwogen werden, bei voneinander völlig unabhängigen Strata einen neuen Erstantrag einzureichen.

Aus Erfahrung steht bei der Beantragung von Umbrella-Studien die Zahl der Targets und damit der Substudien nicht immer von vornherein fest. Eine Studie könnte demnach theoretisch durch den nachträglichen Einschluss neuer Targets/Arzneimittel ad infinitum laufen, sodass unklar ist, was eine einzelne Studie eigentlich definiert. Dies hat unter Umständen auch erhebliche Auswirkungen auf die Beurteilung der Sicherheit der Prüfteilnehmer und die Berichtspflichten über die Studienergebnisse.

Bei Umbrella-Studien sollten Studienarme gegebenenfalls getrennt und als separate Anträge eingereicht werden. Als Lösungsansatz wurde das Modell eines Masterprotokolls mit den Grundzügen der Studie(n) angesehen. Die einzelnen Substudien könnten dann als separate Anträge bei der zuständigen Bundesoberbehörde und der Ethikkommission eingereicht werden. Dieses Vorgehen hat sich außerdem z. B. im Fall von schwerwiegenden Nebenwirkungen als vorteilhaft erwiesen, da von regulatorischen Maßnahmen dann nicht die gesamte Studie mit allen Studienarmen betroffen ist, sondern nur die jeweils betroffene Substudie.

Insgesamt kritisch gesehen wurden Erstanträge, die es ermöglichen, dass über einen nicht genau definierten Zeitraum beliebig viele Studienarme geöffnet oder geschlossen werden können. Strata (Subgruppen) sollten prospektiv definiert werden. „Disclaimer“, die darauf abzielen, dass im weiteren Studienverlauf zusätzlich noch unbekannte Prüfpräparate getestet werden, sind zu vermeiden. Anträge, die eine leere Hülle mit einigen wenigen Eckpunkten darstellen, sind nicht akzeptabel, da nicht ausreichend beurteilt werden kann, ob die klinische Prüfung geeignet ist, den Nachweis der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit zu erbringen. Es bestand Konsens, dass Änderungsanzeigen, die dazu dienen, eine laufende klinische Prüfung in eine völlig andere Studie zu überführen, nicht genehmigungsfähig sind.

Bei Umbrella- und Basket-Studien stellt sich bei gleichzeitigem Vorhandensein mehrerer Mutationen, z. B. im Tumorgewebe eines Patienten, die Frage nach der „Treibermutation“ oder der klinisch bedeutsamsten Mutation, die den Einschluss in einen bestimmten Studienarm bedingt. Werden Patienten aufgrund von Biomarkern bestimmten Therapieoptionen zugeordnet, ist es essenziell, einen nachvollziehbaren Entscheidungsbaum im Studienprotokoll zu beschreiben, sodass nachvollziehbar wird, in welche Substudie ein Patient eingeschlossen wird. Eindeutige Kriterien und Cut-off-Werte für Biomarker sind auch bei Wechsel der Studienarme oder Ausscheiden des Patienten aus der Studie im Studienprotokoll wissenschaftlich begründet darzulegen.

Die Experten berichteten, dass Patienten trotz gleicher Mutation ein teilweise sehr unterschiedliches Ansprechen auf die Therapien gezeigt hätten, insbesondere, wenn sich herausgestellt hatte, dass verschiedene Mutationen klinisch nicht relevant waren. Daher ist es notwendig, die klinische Relevanz verschiedener Biomarker im Studienprotokoll darzulegen. Insgesamt sollten zur Untersuchung von Biomarkern validierte, qualitätsgesicherte Assays verwendet werden.

Um eine Beurteilung der Fallzahlschätzung bei Umbrella- und Basket-Studien, die häufig auf Simulationen basieren, zu ermöglichen, ist eine Offenlegung der entsprechenden Programme im Studienprotokoll (ggf. in einem entsprechenden Anhang) notwendig.

Die Etablierung eines unabhängigen DMC (Data Monitoring Committee) erscheint bei komplexen

Studiendesigns unabhängig von der Phase der klinischen Prüfung sinnvoll. Für die Besetzung der DMC sollten klare Vorgaben und Verantwortlichkeiten formuliert werden. Diese Vorgaben sollte auch den Behörden und Ethikkommissionen vorgelegt werden. Die Zusammenarbeit und Kommunikation mit Ethikkommissionen und Bundesoberbehörden sollte ebenfalls klar geregelt sein.

Auch wurde diskutiert, dass potenzielle Studienteilnehmer umfassend und in geeigneter Form über alle Aspekte eines komplexen Studiendesigns aufgeklärt werden sollten und Chancen sowie Risiken klar zu benennen sind. Die Studienteilnehmer sollten über das Hinzufügen neuer Studienarme aufgeklärt werden.

NÄCHSTE SCHRITTE

Insgesamt bestand Einigkeit darin, dass eine Offenheit für neue Studiendesigns wichtig für den medizinischen Fortschritt ist, nicht nur in der Onkologie. Die beiden Bundesoberbehörden werden gemeinsam mit Vertretern der Ethikkommissionen generelle Kriterien für die Genehmigung dieser komplexen Studiendesigns erarbeiten und diese auch mit den Sponsoren klinischer Prüfungen diskutieren.

REFERENZEN

1. Guidance for Industry: Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics, 2010; www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm201790.pdf
2. Reflection Paper on Methodological Issues in Confirmatory Trials Planned with an Adaptive Design, CHMP/EWP/2459/02, 2007; www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003616.pdf

// Forschungsprojekt zu Arzneimittel-assoziierten Bradykinin-vermittelten Angioödemem //

B. SACHS

M. STEFFENS

J. STINGL

(BfArM)

M. NÖTHEN

C. STIEBER

(Institut für Human-
genetik, Universität
Bonn)

Die Entwicklung eines Angioödems unter Anwendung von Arzneimitteln, die den Abbau von Bradykinin beeinflussen, wie z. B. der in Deutschland vielfach verschriebenen ACE-Hemmer, ist ein bekanntes Risiko. Insofern besteht ein regulatorisches Interesse, die Thematik Risikofaktoren für Bradykinin-vermittelte Angioödeme, hier primär am Beispiel der durch ACE-Hemmer induzierten Angioödeme, weiter zu untersuchen. Da die Entwicklung dieser Angioödeme von den individuellen Eigenschaften des Patienten abhängt und nicht vorhersehbar ist, setzt ein gemeinsames Forschungsprojekt des BfArM mit dem Institut für Humangenetik der Universität Bonn nicht bei den Risiken des Arzneimittels, sondern bei den Risikofaktoren der Patienten an. In dem Projekt sollen pharmakogenetische im Zusammenspiel mit anamnestisch erhobenen Daten, u. a. zu Grunderkrankungen, Begleitmedikation und Lebensstilfaktoren (z. B. Rauchen), bei Patienten mit durch ACE-Hemmer induzierten Angioödemem untersucht werden. Das übergeordnete Ziel ist dabei zu prüfen, ob Patientenpopulationen mit einem eindeutig höheren und regulatorisch adressierbaren Risiko identifiziert werden können. Das BfArM möchte mit diesem Artikel auch auf die geplante Untersuchung und die Möglichkeit zur Teilnahme durch die Rekrutierung von Patienten mit stattgehabten ACE-Hemmer- oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker(ARB)-induziertem Angioödem aufmerksam machen.

Im Folgenden wird dargelegt, wie in dem o.g. Forschungsansatz das Risiko von Angioödemem bei Anwendung von Angiotensin-Converting-Enzyme(ACE)-Hemmern aufgegriffen wird. In dem Beitrag „Arzneimittel-assoziierte Angioödeme: Bradykinin im Fokus“ auf den Seiten 13–22 in dieser Ausgabe ist der fachliche Hintergrund ausführlich dargestellt.

REGULATORISCHES INTERESSE UND BEGRÜNDUNG FÜR DIE FALLSAMMLUNG

Eine Hemmung des Bradykininabbaus wird als ursächlich für das erhöhte Angioödemrisiko bei Anwendung von ACE-Hemmern angesehen.^{1–3} Da ACE-Hemmer in Deutschland sehr häufig verschrieben werden (rund 5.700 Millionen DDD-Verschreibungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen 2015)⁴, ist bei einer vermuteten Inzidenz ACE-Hemmer-induzierter Angioödeme bei Europäern von 0,1 bis 0,7 Prozent mit einer nicht geringen Anzahl ACE-Hemmer-induzierter Angioödeme zu rechnen.³ So wurde für Deutschland eine Inzidenz von 20.000 bis 35.000 Fällen von ACE-Hemmer-induzierten Angioödemem pro Jahr geschätzt.³ In der Literatur wurden bereits Hinweise auf Assoziationen der ACE-Hemmer-induzierten Angioödeme mit pharmakogenetischen und anamnestisch erhobenen Daten, z. B. zu Grunderkrankungen und Lebensstil (Rauchen), beschrieben.^{5–8} Darüber hinaus wurde auch für andere Arzneimittel ein erhöhtes Risiko für Angioödeme bei alleiniger Anwendung oder in Kombination mit ACE-Hemmern berichtet und gleichzeitig ein Zusammenhang mit dem Bradykininabbau vermutet.^{2, 9–11} Daher könnten die in diesem Projekt exemplarisch für ACE-Hemmer- und ARB-induzierte Angioödeme gewonnenen Erkenntnisse auch von größerer Bedeutung z. B. für andere Arzneimittel sein, die ebenfalls mit dem Bradykininabbau interagieren.

ARB werden neben den ACE-Hemmern mit in das Forschungsprojekt aufgenommen, da auch unter

ARB Angioödeme beobachtet wurden. Zwar soll die Inzidenz von Angioödemem bei Anwendung von ARB etwas weniger als halb so hoch wie bei der Anwendung von ACE-Hemmern sein,^{3,8} in Bezug auf die Pathophysiologie der Angioödeme wurde aber ebenfalls eine Rolle für Bradykinin postuliert.² Die Verordnung von ARB zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ist mit rund 2.800 Millionen DDD im Jahr 2015 ebenfalls relevant.⁴ Daher werden darüber hinaus wie bei den ACE-Hemmern die Rekrutierungschancen günstiger eingeschätzt als bei seltener verordneten Arzneimitteln, die ebenfalls mit der Auslösung von Angioödemem assoziiert sind.

INDIVIDUELLE RISIKOFAKTOREN

Die Entwicklung eines Angioödems unter Behandlung mit einem ACE-Hemmer ist im Einzelfall nicht vorhersehbar und von individuellen Eigenschaften des Patienten abhängig. In der Literatur wird spekuliert, dass es gar nicht eine homogene Gruppe von Patienten mit ACE-Hemmer-induzierten Angioödemem gibt, sondern verschiedene Untergruppen, bei denen verschiedene, kompensatorisch in die Degradierung von Bradykinin involvierte Enzyme unterschiedlich aktiv sein könnten. Diese Variabilität im Bradykininabbau könnte entweder genetisch bedingt sein oder durch äußere Faktoren, beispielsweise eine Komedikation, entstehen, die andere kompensatorisch tätige Enzyme hemmt.⁷ Das BfArM greift diese Thematik daher in dem Forschungsprojekt nicht von der Seite der bekannten unerwünschten Arzneimittelwirkung, sondern von der Seite individueller Patientenrisikofaktoren auf.

Prinzipiell kommt der Untersuchung möglicher Risikofaktoren auf Seiten des Patienten in der Arzneimittelsicherheit eine besondere Bedeutung zu, da es ein übergeordnetes regulatorisches Ziel ist, Risikopopulationen zu identifizieren, um geeignete Maßnahmen zur Risikominimierung einleiten zu können. Insofern ist dieses Forschungsprojekt auch exemplarisch für die am BfArM durchgeführte eigene Forschung, die nicht Arzneimittel-zentriert ist, sondern auf individuelle Risikoprofile auf Seiten der Patienten fokussiert.

Um Assoziationen mit möglichen pharmakogenetischen Varianten systematisch erfassen zu können, sollen in dem Forschungsprojekt umfangreiche genomische Daten von Patienten mit stattgehabten Arzneimittel-induzierten Angioödemem erhoben werden. Auch losgelöst von diesem Forschungsprojekt könnte die Berücksichtigung pharmakogenetischer Informationen, entsprechend der personalisierten Medizin, zukünftig für die Arzneimittelsicherheit eine größere Bedeutung erlangen.

ANSATZPUNKTE DES FORSCHUNGSPROJEKTES

Für die ACE-Hemmer-induzierten Angioödeme sind in Kandidatengenuntersuchungen schon einzelne pharmakogenetische Assoziationen beschrieben worden,^{5,6} allerdings erklären diese Assoziationen bestenfalls einen kleinen Teil des genetischen Beitrags. In der einzigen bisher veröffentlichten genomweiten Assoziationsuntersuchung konnte in einer begrenzt großen Stichprobe kein genomweit signifikanter Befund erhoben werden, unterhalb der Schwelle genomweiter Signifikanz gab es allerdings Hinweise auf Gene, die an der Immunregulation beteiligt sind.¹² Aus den wenigen bisher vorliegenden genetischen Befunden können keine relevanten prädiktiven Aussagen abgeleitet werden. Dies gilt auch für anamnestisch erhobene Daten: Hier wurde beispielsweise Rauchen mit einem leicht erhöhten Risiko assoziiert,¹³ während für Diabetiker ein niedrigeres Risiko als für Nichtdiabetiker beschrieben wurde.^{7,8,14,15} An diesen beiden Stellen setzt das gemeinsame Forschungsprojekt des BfArM mit dem Institut für Humangenetik der Universität Bonn an. Das primäre Studienziel ist die Charakterisierung pharmakogenetischer Einflussfaktoren bei Bradykinin-vermittelten Angioödemem bei Patienten mit durch ACE-Hemmer oder ARB induzierten Angioödemem. Die sekundären Studienziele umfassen die Untersuchung

anamnestisch erhobener Daten, u. a. zu Grunderkrankungen, Begleitmedikation und Lebensstilfaktoren (z. B. Rauchen). Die Daten werden bei Vorliegen der entsprechenden Zustimmung der Patienten in einem Krankheitsregister (Angioödemregister) zusammengetragen.

GENETISCHE UND EPIGENETISCHE UNTERSUCHUNGEN

Auf der genomischen Ebene sollen sowohl explorative als auch fokussierte Untersuchungen durchgeführt werden. Bei den explorativen Untersuchungen werden zunächst Array-basierte Charakterisierungen der häufigen DNA-Sequenzvarianten (sog. SNP-Arrays) und deren Auswertung in genomweiten Assoziationsstudien von durch ACE-Hemmer oder ARB induzierten Angioödem (GWAS) im Vordergrund stehen. In späteren Untersuchungen sollen auch die selteneren DNA-Sequenzvarianten gezielt untersucht werden. Dazu ist die Durchführung von Exom (Gesamtheit der kodierenden Sequenzen)- oder Genom-Sequenzierungen geplant. In fokussierten Untersuchungen wird man sich auf die hochauflösende Untersuchung von pharmakogenetischen Kandidatengen konzentrieren.

Für die Charakterisierung epigenetischer Faktoren sind zunächst Untersuchungen des DNA-Methylierungsstatus und im Weiteren auch Untersuchungen anderer epigenetischer DNA-Modifikationen geplant.

Das Ziel der biostatistischen und bioinformatischen Datenauswertung ist die Identifizierung von genetischen/epigenetischen Risikofaktoren für die Entwicklung eines Angioödems. Für eine Prädiktion wird es wahrscheinlich notwendig sein, die Information einer größeren Zahl genetischer Risikovarianten zusammenzufassen (sog. polygene Risikoscores) bzw. verschiedene Datenebenen (genetische und epigenetische Daten) zu integrieren.

FRAGEBOGEN

Die sekundären Zielgrößen werden deskriptiv in den Fällen ausgewertet. Im Fragebogen werden diesbezüglich unter anderem folgende Aspekte adressiert: familiäre Belastungen in Bezug auf Angioödem, Ko-Medikationen, Grund- und Begleiterkrankungen, basisepidemiologische Parameter, Raucherstatus, Assoziationsfaktoren (Operationen, Stress) sowie Angaben zu dem mutmaßlich auslösenden Arzneimittel.

PRAKTISCHE DURCHFÜHRUNG DES FORSCHUNGSPROJEKTES

In der praktischen Durchführung sollen Ärzte durch geeignete Informationsmaßnahmen über das geplante Projekt informiert und gebeten werden, Patienten mit bereits stattgehabtem durch ACE-Hemmer oder ARB induziertem Angioödem für die Studie zu gewinnen. Die Studienzentrale sendet den Ärzten dann die entsprechenden Unterlagen (u. a. Patienteninformation, Einverständniserklärung, Fragebogen) und Materialien (für die Blutabnahme, ggf. Wangenabstrich, wenn Blutabnahme nicht möglich) zu, um einen Einschluss der Patienten zu ermöglichen, soweit die Ein- bzw. Ausschlusskriterien berücksichtigt wurden. Die ausgefüllten Unterlagen sowie die Blutprobe werden in einem voradressierten und frankierten Briefumschlag per Post an die Studienzentrale im BfArM zurückgesendet. Die Blutproben werden an das Institut für Humangenetik zur DNA-Extraktion und Analyse sowie zum Biobanking weitergeleitet; die ausgefüllten Fragebögen verbleiben im BfArM. Es ist geplant, den teilnehmenden Ärzten eine Aufwandsentschädigung nach Zusendung der vollständigen Unterlagen zu zahlen. Die im Fragebogen erhobenen Daten und die Daten zum biologischen Material sollen in einer Datenbank (Angioödemregister) ohne Bezug zu Personendaten, zunächst begrenzt für 20 Jahre, aufgenommen werden. Dann erfolgt eine erneute Vorlage des Forschungsvorhabens bei der Ethikkommission, die über die Speicherdauer der Daten entscheidet.

Es ist geplant, dass die Studie noch 2017 beginnt. Die vorgesehene Studiendauer liegt zwischen drei und fünf Jahren und hängt auch von der Rekrutierungsrate ab. Diesbezüglich ist der Einschluss von mindestens 300 Patienten, darunter mindestens 200 unter Therapie mit ACE-Hemmern, geplant.

Das BfArM möchte mit diesem Artikel auch auf die Möglichkeit aufmerksam machen, durch die Rekrutierung von Patienten mit stattgehabtem ACE-Hemmer- oder ARB-induziertem Angioödem an der Studie teilzunehmen.

REFERENZEN

1. Hudey SN et al.: Cardiovascular and Diabetic Medications That Cause Bradykinin-Mediated Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:610-615
2. Bas M et al.: Angioedema induced by cardiovascular drugs: new players join old friends. *Allergy.* 2015;70:1196-1200
3. Bas M: The Angiotensin-Converting-Enzyme-Induced Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37:183-200
4. Anlauf M et al.: Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg 2016
5. Duan QL et al.: A variant in XPN-PEP2 is associated with angioedema induced by angiotensin I-converting enzyme inhibitors. *Am J Hum Genet.* 2005;77:617-626
6. Cilia La Corte AL et al.: A functional XPNPEP2 promoter haplotype leads to reduced plasma aminopeptidase P and increased risk of ACE inhibitor-induced angioedema. *Hum Mutat.* 2011;32:1326-1331
7. Hoover T et al.: Angiotensin converting enzyme inhibitor induced angio-oedema: a review of the pathophysiology and risk factors. *Clin Exp Allergy.* 2010;40:50-61
8. Bezael S et al.: Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Am J Med.* 2015;128:120-125
9. Duerr M et al.: Increased Incidence of Angioedema with ACE Inhibitors in Combination with mTOR Inhibitors in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:703-708
10. Byrd JB et al.: Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema with transplant and immunosuppressant use. *Allergy.* 2010;65:1381-1387
11. Hurford R et al.: Incidence, predictors and clinical characteristics of orolingual angio-oedema complicating thrombolysis with tissue plasminogen activator for ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:520-523
12. Pare G et al.: Genetic variants associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Pharmacogenet Genomics.* 2013;23:470-478
13. Morimoto T et al.: An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Eval Clin Pract.* 2004;10:499-509
14. Miller DR et al.: Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension.* 2008;51:1624-1630
15. Kaplan AP: Drug-induced angioedema. *Journal of Angioedema.* 2011;1:1422

NEUES IN KÜRZE

BEHÖRDLICH GENEHMIGTES SCHULUNGSMATERIAL ZUR MINIMIERUNG VON ARZNEIMITTLRISIKEN AUF DEN WEBSITES VON BFARM UND PEI

Schulungsmaterial (Educational Material), das für bestimmte Arzneimittel als zusätzliche risikominimierende Maßnahme angeordnet ist, konnte bisher nur in einem eingeschränkten Maß von den beiden für die Zulassung von Humanarzneimitteln zuständigen Bundesoberbehörden BfArM und PEI veröffentlicht werden. Durch rechtliche Änderungen¹ wurden die Befugnisse von BfArM und PEI diesbezüglich erweitert.

Schulungsmaterialien sind als zusätzliche risikominimierende Maßnahme zur Vermeidung bestimmter Arzneimittelrisiken bei manchen Wirkstoffen Bestandteil der Zulassung und in der täglichen Praxis von Bedeutung. Schulungsmaterial ergänzt dabei die in den Produktinformationen bereits dargestellten Inhalte. Diese Materialien dienen sowohl der Beratung und Information von Patienten zur sicheren Anwendung von Arzneimitteln als auch der Unterstützung der Fachkreise in der Arzneimitteltherapie.

Anfang Mai 2017 wurde das auf der Internetseite des BfArM schon bestehende Register für Wirkstoffe mit harmonisiertem, d. h. von mehreren Firmen gemeinsam erstelltem Schulungsmaterial um entsprechende Materialien für andere Arzneimittel deutlich erweitert.² Das Angebot umfasst nunmehr Schulungsmaterial für ca. 100 Wirkstoffe. Das Register wird in einem qualitätsgesicherten Prozess fortlaufend aktualisiert und zeichnet sich dadurch aus, dass Schulungsmaterial sowohl nach Wirkstoff als auch nach Arzneimittelbezeichnung gesucht und aufgefunden werden kann. Das PEI veröffentlicht Schulungsmaterial für Arzneimittel in seinem Zuständigkeitsbereich, das seit der o. g. Novellierung des Arzneimittelgesetzes neu genehmigt wurde.³ Aktuell (Stand Juni 2017) sind 39 unterschiedliche Schulungsmaterialien zu mehreren Präparaten auf der Internetseite des PEI verfügbar.

Etwa 50 Prozent der Schulungsmaterialien für Arzneimittel im Zuständigkeitsbereich des BfArM richten sich an Ärzte in Form von Arztbroschüren oder bei der Verordnung von

Arzneimitteln zu beachtenden Checklisten. Bei ca. 20 Prozent des Schulungsmaterials handelt es sich um Patientenbroschüren, die als zusätzliche Information vom Patienten mit nach Hause genommen werden und in denen dort nach der Beratung durch Arzt oder Apotheker noch einmal nachgeschlagen werden kann. Besonderes Augenmerk ist auf Schulungsmaterial mit Informationen zum Schutz des ungeborenen Kindes zu richten, das bei der Verordnung und Abgabe von Arzneimitteln mit teratogenen Wirkstoffen dringend beachtet werden muss.

Unabhängig vom Angebot der Bundesoberbehörden sind pharmazeutische Unternehmer verpflichtet, den Arzneimittelanwendern behördlich angeordnetes und genehmigtes Schulungsmaterial jederzeit zur Verfügung zu stellen. Die Inhalte von Schulungsmaterial sind bei jeder Neu- und Nachverordnung sowie bei der Abgabe (aut-idem) von Arzneimitteln, für deren Wirkstoffe risikominimierende Maßnahmen in der täglichen Praxis erfor-

derlich sind, als wichtige zusätzliche Sicherheitsinformationen über Packungsbeilage und Fachinformation hinaus zu vermitteln und zu beachten.

Durch die Veröffentlichung auf den Internetseiten des BfArM und PEI wird dem vielfach geäußerten Wunsch nachgekommen, Schulungsmaterial für alle betroffenen Arzneimittel zentral bei den Bundesoberbehörden zur Verfügung zu stellen. Im Bedarfsfall kann darüber hinaus leicht festgestellt werden, ob es sich bei den vielen im Umlauf befindlichen Informationsmaterialien von pharmazeutischen Unternehmen tatsächlich um behördlich beauftragtes, wichtiges Informationsmaterial zur Minimierung von Arzneimittelrisiken handelt.

1. Viertes Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 20. Dezember 2016 (BGBl. I., S 3060)

2. Register Schulungsmaterial BfArM: www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationalMaterial/Wirkstoff/_node_Wirkstoff.html

3. Schulungsmaterial PEI: www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/schulungsmaterial/schulungsmaterial-node.html

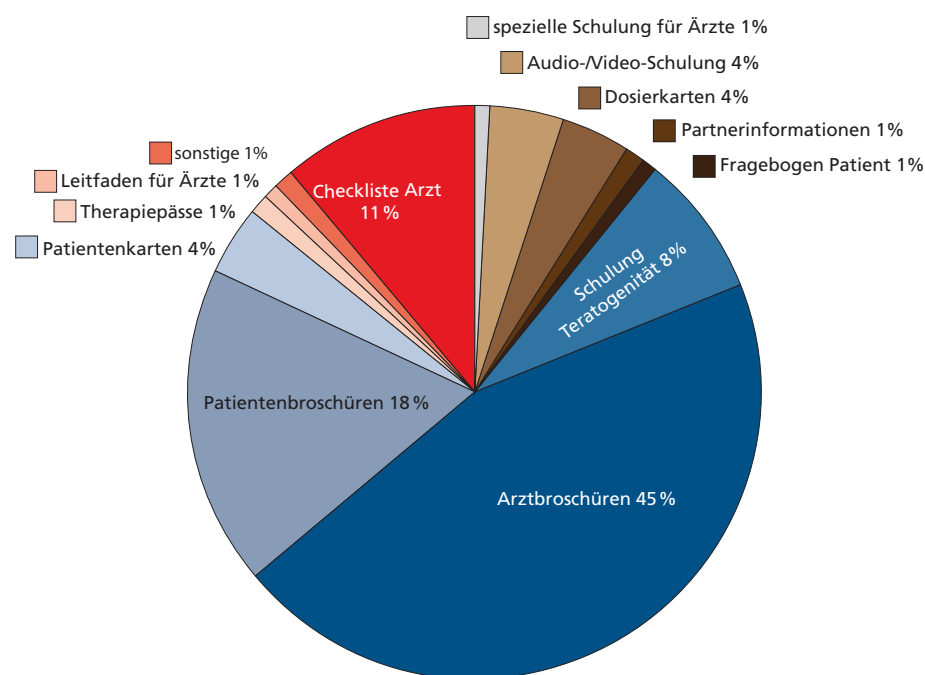


Abbildung: Prozentuale Verteilung der Art des Schulungsmaterials bei Arzneimitteln in der Zuständigkeit des BfArM, für deren Wirkstoffe, Wirkstärken, Indikationen und Darreichungsformen risikominimierende Maßnahmen in Form von Schulungsmaterial angeordnet sind

Quelle: BfArM

NEUES IN KÜRZE

37

HARVONI® 90 MG/400 MG FILMTABLETTEN: FÄLSCHUNG DES ARZNEIMITTELS AUF DEN DEUTSCHEN MARKT GELANGT

Das BfArM informiert über eine Fälschung des Arzneimittels Harvoni® 90 mg/400 mg Filmtabletten der Firma Gilead, die auf den deutschen Markt gelangt ist und in einer Apotheke in Nordrhein-Westfalen entdeckt wurde. Das Arzneimittel enthält regulär die Wirkstoffkombination Ledipasvir und Sofosbuvir und wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet.

Die gefälschten Tabletten sind nicht wie üblich orange, sondern weiß. Die Packungen tragen die Chargenbezeichnung 16SFC021D (Verfallsdatum 06/2018), bei der es sich um eine real existierende Charge für den deutschen Markt handelt. Die gefälschten Tabletten unterscheiden sich vom Original nur durch die weiße Farbe. Die Verpackung der Tabletten sowie die Tablettenform und -prägung entsprechen dem Original. Die Fälschung wurde von einem Patienten in Nordrhein-Westfalen entdeckt, der sie seiner Apotheke meldete.

Laboranalysen von Proben des gefälschten Arzneimittels Harvoni® 90 mg/400 mg Filmtabletten (Charge 16SFC021D) von der Firma Gilead zeigten, dass es sich um Arzneimittel handelt, die nicht für den EU-Markt bestimmt sind (sog. Access-Market-Ware). Diese Ware ist bis auf die Farbe identisch mit der original EU-Ware. Erste Untersuchungen der amtlichen Arzneimitteluntersuchungsstelle am Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) haben die Laboranalysen der Firma Gilead bestätigt. Die bisherigen Erkenntnisse deuten sehr wahrscheinlich auf eine illegale Umverpackung und Umetikettierung und somit auf eine Fälschung hin. Der sofortige Chargenrückruf auf Patientenebene hat weiterhin Bestand.

www.bfarm.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2017/pm9-2017.html

EUROPÄISCHE ARZNEIMITTELAGENTUR STARTET SCHIEDSVERFAHREN BEZÜGLICH ZINBRYTA® (DACLIZUMAB)

Am 9.6.2017 hat die Europäische Arzneimittelagentur ein Verfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 für den monoklonalen Antikörper Daclizumab (Zinbryta®) gestartet.¹ Zinbryta® ist seit Juli 2016 gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (MS) zugelassen. Die empfohlene Dosis beträgt einmal pro Monat 150 mg subkutan injiziert.

Das Verfahren wurde gestartet, da es bei einer Patientin aus Deutschland, die vier Injektionen Zinbryta® erhalten hatte, zu einem fulminanten Leberversagen mit tödlichem Ausgang gekommen war, obwohl die Patientin regelhaft hinsichtlich der Leberenzyme und des Bilirubinwertes kontrolliert worden war. Die Patientin hatte zusätzlich ein Vitamin D-Präparat und ein Muskelrelaxans erhalten.

In der Fachinformation von Zinbryta® wird beschrieben, dass bei der Anwendung erhöhte Serumtransaminasen und schwere Leberschädigungen beobachtet wurden. In klinischen Studien traten schwerwiegende Ereignisse, einschließlich Autoimmunhepatitis, Hepatitis und Ikterus bei einem Prozent der Patienten auf. Ein Patient, dessen Therapie mit der doppelten der zugelassenen Dosis Zinbryta® nach einer geplanten sechsmonatigen Therapiepause in einer klinischen Studie wieder begonnen wurde, entwickelte eine Autoimmunhepatitis, die tödlich verlief. Daher sollten vor Beginn der Therapie, monatlich während der Behandlung sowie bis vier Monate nach Absetzen der Therapie bei mit Zinbryta® behandelten Patienten Serumtransaminasen und Bilirubinwerte überprüft werden. Bei Erhöhung der Werte sollte die Therapie unterbrochen beziehungsweise abgebrochen werden.

Behandler sollen Patienten, die Zinbryta® erhalten, engmaschig überwachen und sie über das Risiko einer Leberschädigung sowie erste Symptome aufklären. Patienten sollten ihren behandelnden Arzt unverzüglich aufsuchen, wenn sie Symptome entwickeln, die auf eine Lebererkrankung hinweisen. Dazu gehören Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, gelbliche Verfärbung der Haut und der Skleren sowie dunkler Urin.

Mit einer Entscheidung des PRAC wird im September 2017 gerechnet.

1. European Medicines Agency; 09.06.2017; EMA reviews multiple sclerosis medicine Zynbryta; www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Zinbryta_20/Procedure_started/WC500229330.pdf

NEUES IN KÜRZE

FINASTERIDHALTIGE ARZNEIMITTEL – PSYCHIATRISCHE NEBENWIRKUNGEN

Der Wirkstoff Finasterid wird in der 1-mg-Dosierung bei Frühstadien der androgenetischen Alopezie bei Männern angewendet. In der 5-mg-Dosierung ist Finasterid zur Behandlung und Kontrolle der benignen Prostata-Hyperplasie indiziert.

Im Ergebnis eines europäischen Worksharing-Verfahrens sowie des kürzlich beendeten PSUR-Single-Assessment(PSUSA)-Verfahrens zu Finasterid wurde Depression als neue Nebenwirkung in die Produktinformationen von finasteridhaltigen Arzneimitteln (1-mg-Dosierung) aufgenommen. In den Produktinformationen der 5-mg-Dosierung war Depression bereits als Nebenwirkung aufgeführt.

Zusätzlich wurde in die Produktinformationen aller finasteridhaltigen Arzneimittel (Indikationen androgenetische Alopezie und benigne Prostata-Hyperplasie) ein neuer Warnhinweis aufgenommen. Es wird darauf hingewiesen, dass bei Patienten, die mit Finasterid behandelt wurden, über Stimmungsänderungen einschließlich depressiver Verstimmung, Depression und, seltener, Suizidgedanken berichtet wurde. Patienten, die mit Finasterid behandelt werden, sollten hinsichtlich psychiatrischer Symptome überwacht werden. Den Patienten ist zu raten, bei Auftreten entsprechender Symptome unverzüglich medizinischen Rat einzuholen. Die Behandlung mit Finasterid in der Indikation androgenetische Alopezie (1-mg Dosierung) sollte abgebrochen werden, wenn solche Symptome auftreten.¹

1. Finasteride: CMDh Scientific conclusions and grounds for variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation. PSUSA/00001392/201608; www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Periodic_safety_update_single_assessment/2017/05/WC500228684.pdf

EINFÜHRUNG EINER PATIENTENERINNERUNGSKARTE FÜR VALPROAT ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte informiert über die Einführung einer Patientenerinnerungskarte für Valproat enthaltende Arzneimittel. In einem Risikobewertungsverfahren der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) wurde im Jahr 2014 entschieden, dass Valproat enthaltende Arzneimittel bei Schwangeren, weiblichen Jugendlichen und Frauen im gebärfähigen Alter nur noch zur Behandlung von Epilepsien und manischen Episoden bei bipolaren Störungen anzuwenden sind, wenn andere Arzneimittel nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.

Es erfolgte eine Neubewertung der bereits bekannten teratogenen Wirkungen sowie die Erstbewertung des Risikos des Auftretens von schwerwiegenden Entwicklungsstörungen bei Kindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren. Dies führte zu einer Verschärfung der Warn- und Sicherheitshinweise, zu einer Aktualisierung der Produktinformationen zu den Risiken einer Exposition während der Schwangerschaft sowie zu einer Beauftragung von weiteren Risikominimierungsmaßnahmen, u. a. die Bereitstellung von Informationsmaterialien.

Die im Jahr 2014 zur Neubewertung des Risikos herangezogenen Daten zeigen, dass Kinder mit Valproatexposition im Mutterleib ein erhöhtes Risiko für Autismus-Spektrum-Störung und Kindheitsautismus haben. Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass Kinder mit Valproatexposition im Mutterleib

mit höherer Wahrscheinlichkeit Symptome der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHD) entwickeln könnten. In Studien mit Vorschulkindern mit Valproatexposition im Mutterleib traten bei bis zu 40 Prozent dieser Kinder Verzögerungen in der Entwicklung auf. Bei Kindern im Schulalter, die Valproat im Mutterleib ausgesetzt waren, wurde ein bis zu zehn Punkte niedrigerer Intelligenzquotient gemessen als bei Kindern, die anderen Antiepileptika während der Schwangerschaft ausgesetzt waren. Auf europäischer Ebene verabschiedete Maßnahmen beinhalteten die Information von Angehörigen von Gesundheitsberufen mittels eines Rote-Hand-Briefs, einen Leitfaden für medizinische Fachkräfte, eine Patientenbroschüre und ein Formular zur Bestätigung über die Risikoaufklärung von Patientinnen mit Valproat. Alle Maßnahmen wurden am 09.01.2015 vom BfArM beschieden.

Im Nachgang hatten einige Mitgliedstaaten in Europa bereits im Jahr 2016 – jeweils auf nationaler Ebene – die Effektivität dieser eingeleiteten Risikominimierungsmaßnahmen und den Wissensstand der verordnenden Ärzte bezüglich der Sicherheitsanforderungen bei der Anwendung von Valproat überprüft. Im Ergebnis blieben erhebliche Zweifel bestehen, ob verordnende Ärzte und Patientinnen jederzeit ausreichend über die potenziellen Risiken einer Valproatexposition von Ungeborenen im Mutterleib in Kenntnis gesetzt

waren. Das BfArM beschied mit Datum vom 10.04.2017 die zusätzliche Einführung einer Patientenerinnerungskarte als weitere, die bisherigen Maßnahmen ergänzende Risikominimierungsmaßnahme. Anlass war die erneute Diskussion und Bewertung der bisherigen Risikominimierungsmaßnahmen auf europäischer Ebene im Jahr 2016 und aktuell vorliegende Erkenntnisse, u. a. erste Ergebnisse aus einer nicht interventionellen Studie auf europäischer Ebene zur Bewertung der Effektivität der eingeleiteten Risikominimierungsmaßnahmen, sowie Diskussionen mit Fachkreisen auf nationaler Ebene. Hierbei spielte vor allem eine Rolle, dass der Kenntnisstand von Ärzten und Patientinnen bezüglich der bisherigen, 2014 verabschiedeten Sicherheitsanforderungen bei der Anwendung von Valproat als unzureichend beurteilt wird. Mit der zusätzlichen Einführung der Patientenkarte als Bestandteil jeder Packung soll sichergestellt werden, dass insbesondere Schwangere, weibliche Jugendliche und Frauen im gebärfähigen Alter, ergänzend zur Patientenbroschüre, regelmäßig und unmittelbar im Zusammenhang mit der Einnahme des Arzneimittels über die mit einer Valproatexposition im Mutterleib einhergehenden Risiken informiert werden.

Weitere Informationen unter:

www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/s-z/valproat-stp.html

www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2014/rhb-valproat.html

NEUES IN KÜRZE

39

MÖGLICHE ANWENDUNGSRISIKEN DURCH DEN AUSTAUSCH VON NEUROCIL-TROPFEN GEGEN LEVOMEPROMAZIN-NEURAXPHARM 40 MG/ML TROPFEN ZUM EINNEHMEN, LÖSUNG

Das BfArM hat seit 2014 mehrere Berichte erhalten, die Anwendungsprobleme im Zusammenhang mit dem Austausch von Neurocil-Tropfen (Desitin Arzneimittel GmbH, Zul.Nr.: 6070006.00.00) gegen Levomepromazin-neuraxpharm 40 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung (Neuraxpharm Arzneimittel GmbH; Zul.Nr.: 6139608.00.01) beschreiben. Beim Wirkstoff Levomepromazinmaleat handelt es sich um ein Psychopharmakon, das zur Behandlung von psychomotorischen Unruhe- und Erregungszuständen, im Rahmen psychotischer Störungen oder akuter Erregungszustände bei manischen Episoden, sowie zur Kombinationstherapie bei der Behandlung von schweren und/oder chronischen Schmerzen eingesetzt wird.

Die Problematik eines Medikationsfehlers, insbesondere einer möglichen unabsichtlichen Überdosierung, ergibt sich aus der unterschiedlichen Menge an Wirkstoff, die in einem Tropfen des jeweiligen Arzneimittels enthalten ist. Die unterschiedliche Menge ergibt sich aus unterschiedlichen, dem Arzneimittel beiliegenden Applikationshilfen (Tropfvorrichtung) bei ansonsten gleicher Wirkstoffmenge pro ml Lösung. Beim Arzneimittel Neurocil-Tropfen gibt die Tropfvorrichtung je Tropfen 1 mg Wirkstoff ab, beim Arzneimittel Levomepromazin-neuraxpharm sind es je Tropfen jedoch 2 mg Wirkstoff. Bei Neurocil-Tropfen sind demnach für die Menge von 40 mg Wirkstoff auch 40 Tropfen zu verwenden, bei Levomepromazin-neuraxpharm für die gleiche Wirkstoffmenge aber nur 20 Tropfen. Dadurch können aus Sicht des BfArM leicht Überdosierungen entstehen, die unbedingt vermieden werden sollten. Der Wirkstoff Levomepromazin ist eine stark sedierende Substanz, die bei Überdosierung zu Somnolenz bis hin zum Koma führen kann. Die vorliegenden Meldungen legen nahe, dass zum Erreichen der gleichen Dosis die Notwendigkeit zur Reduktion der erforderlichen Tropfenanzahl bei Levomepromazin-neuraxpharm im Vergleich zu Neurocil-Tropfen bei Verordnung und Abgabe der Arzneimittel nicht hinreichend bekannt ist.

Das BfArM kann regulatorisch hier nicht entgegenwirken, da beide Produkte für sich betrachtet jeweils alle gesetzlichen Voraussetzungen zur Kennzeichnung von Fertigarzneimitteln erfüllen. Anhand der Bezeichnungen der Arzneimittel ist ebenfalls keine Unterscheidung in der Dosierung der Tropfen zu erkennen, weil sich in der erweiterten Arzneimittelbezeichnung die Stärkeangabe bei Levomepromazin-neuraxpharm korrekterweise auf die Konzentration (= 40 mg/ml) bezieht.

Das BfArM bittet daher um verstärkte Aufmerksamkeit beim Austausch dieser beiden Arzneimittel.

NEUE DARREICHUNGSFORM FÜR CINQAERO®

Das Arzneimittel CINQAERO® wird als zusätzliches Therapeutikum bei Erwachsenen mit schwerem eosinophilem Asthma angewendet, das trotz hoch dosierter inhalativer Kortikosteroide plus eines anderen Arzneimittels zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist. CINQAERO® enthält als Wirkstoff den monoklonalen Antikörper Reslizumab.

CINQAERO® war bisher als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung von 100 mg Reslizumab in 10-ml-Durchstechflaschen verfügbar. Nun erfolgt die Einführung von 25 mg Reslizumab in einer 2,5-ml-Durchstechflasche als neue, zusätzliche Darreichungsform. Die Stärke von 10 mg/ml bleibt unverändert.

Die neue 25-mg-Darreichungsform wird zeitgleich mit einem neuen und vereinfachten Dosisregime von Reslizumab eingeführt, das auf einzelne Durchstechflaschen bezogen ist. Diese neue Empfehlung soll die Menge an zu verwendendem Arzneimittel verringern. CINQAERO® wird einmal in vier Wochen als intravenöse Infusion gegeben. Die empfohlene Dosierung ist abhängig vom Gewicht der Patienten. In der Fachinformation ist die neue Dosisempfehlung gemäß dem jeweiligen Körpergewicht des Patienten tabellarisch aufgeführt.

Um Verwechslungen zwischen den 2,5-ml- und 10-ml-Durchstechflaschen zu vermeiden und um das Risiko von Dosierungs- bzw. Medikationsfehlern zu minimieren, wurden die Flip-off-Schnappdeckel unterschiedlich farblich gekennzeichnet (weiß für die 2,5-ml-Durchstechflasche und blau für die 10-ml-Durchstechflasche). Zudem haben die Behälter eine unterschiedliche Größe und Farbe und Karton und Etikett (Aufschrift) wurden mit unterschiedlichen Farbbalken sowie mit zusätzlichem Text auf dem Karton versehen.

Produktinformation auf der EMA-Website

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

27.06.2017 CINRYZE®: EMPFEHLUNGEN AUFGRUND EINES MÖGLICHEN LIEFERENGESSES

Shire informiert in Abstimmung mit der EMA und dem PEI über einen möglichen Lieferengpass. Aufgrund zunehmender Verschreibungen von CINRYZE® könnte der Bedarf des Produktes bald die derzeitigen Produktionskapazitäten überschreiten. Um den Bedarf von CINRYZE® über die nächsten Monate zu decken, bittet Shire um Folgendes: Zur Behandlung von akuten Angioödemattacken sowie zur präoperativen Prophylaxe sollten alternative Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden. Zur Routineprophylaxe von akuten Angioödemattacken: Patienten, die derzeit mit CINRYZE® behandelt werden (d.h. Patienten, bei denen orale prophylaktische Behandlungen nicht vertragen werden oder keinen ausreichenden Schutz bieten, oder Patienten, die sich mit angemessenen oralen Akutbehandlungen nur unzureichend therapieren lassen), können CINRYZE® weiterhin erhalten, da keine andere zugelassene alternative prophylaktische Langzeittherapie verfügbar ist. Es sollte in Erwägung gezogen werden, keine neuen Patienten auf Routineprophylaxe einzustellen. Falls CINRYZE® vorübergehend nicht verfügbar ist, wird Sie Shire gesondert informieren.

LINK
ZUM BEITRAG

14.06.2017 UPTRAVI® (SELEXIPAG): KONTRAINDIKATION FÜR GLEICHZEITIGE ANWENDUNG MIT STARKEN CYP2C8-INHIBITOREN

Die Firma Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH informiert darüber, dass eine Kontraindikation für die gleichzeitige Anwendung von Uptravi® (Selexipag) und starken Inhibitoren von CYP2C8 (z.B. Gemfibrozil) eingeführt wurde. Die gleichzeitige Anwendung von Selexipag und Gemfibrozil führt zu einer elffach höheren Exposition mit dem aktiven Metaboliten von Selexipag, wodurch das Risiko für Nebenwirkungen erhöht wird.

LINK
ZUM BEITRAG

14.06.2017 KORTIKOSTEROIDE – NEBENWIRKUNGEN AM AUGE

Im europäischen PSUR Single Assessment Verfahren (PSUSA/00000449/201604) zu Budesonid wurde festgestellt, dass verschwommenes Sehen und ein Warnhinweis zu Sehstörungen als zusätzliche Anwendungsrisiken in die Produktinformation von budesonidhaltigen Arzneimitteln aufgenommen werden sollen. Das BfArM weist darauf hin, dass die Koordinierungsgruppe (CMDh) im Ergebnis dieses Verfahrens festgestellt hat, dass verschwommenes Sehen und zentrale seröse Choriooretinopathie ein Problem der gesamten Arzneimittelgruppe der Kortikosteroide darstellen. Deshalb sollten diese Produktinformationen ebenfalls geändert werden, damit sie den zusätzlichen Warnhinweis und die zusätzliche unerwünschte Arzneimittelwirkung „verschwommenes Sehen“ entsprechend enthalten. Für andere Kortikosteroide als Budesonid sollte die Häufigkeit der UAW als „nicht bekannt“ angegeben werden.

LINK
ZUM BEITRAG

Anhang I und II der CMDh Position:

www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/PSURs/budesonid_anhang%201_2.pdf

www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2017/RI-budesonid.html

02.06.2017 VANCOMYCINHALTIGE ANTIBIOTIKA: ÄNDERUNGEN DER PRODUKTINFORMATIONEN – AKTUALISIERUNG ZUR MINIMIERUNG VON RESISTENZENTWICKLUNGEN

Die Europäische Arzneimittelagentur hat Empfehlungen zur Aktualisierung und Harmonisierung der Produktinformationen von vancomycinhaltigen Arzneimitteln beschlossen. Damit sollen eine angemessene Anwendung bei der Behandlung von schweren Infektionen durch grampositive Bakterien gewährleistet und das Risiko für eine antimikrobielle Resistenzentwicklung gegenüber Vancomycin und anderen Glykopeptid-Antibiotika weitgehend minimiert werden.

LINK
ZUM BEITRAG

18.05.2017 EPCUSA® 400 MG/100 MG FILMTABLETTEN (CHARGE 15SPD119) (SOFOSBUVIR, VELPATASVIR): FÄLSCHUNG IN DEUTSCHER AUFMACHUNG ANGEBOTEN

Das BfArM weist auf eine Fälschung des Arzneimittels Epcusa® 400 mg/100 mg Filmtabletten der Firma Gilead hin, die in Deutschland einem Großhändler angeboten wurde.

LINK
ZUM BEITRAG

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

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

PEI: www.pei.de/rhb