

# BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

**INHALT** Ausgabe 1 | März 2010

## EDITORIAL / GRUSSWORT

Sicherheit durch Wissen 03

## ARZNEIMITTEL IM BLICK

Anaphylaktische Reaktionen nach Impfung mit Pandemrix 04

PML nach Behandlung mit Natalizumab (Tysabri®) bei Patienten mit multipler Sklerose 08

Pentoxyverin: Potenziell pro-arrhythmogene Effekte 12

## PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Einführung in die Grundlagen der Pharmakovigilanz (Teil I) -  
Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen 14

## FORSCHUNG

Kardiotoxizität und Blutglukoseveränderungen durch  
Arzneimittelwirkungen an Kaliumkanälen 18

## RISIKOINFORMATIONEN IN KÜRZE

Aktuelles aus BfArM und PEI 20

### 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 Erfassung und Bewertung von Risiken bei der Anwendung von Medizinprodukten.

### Paul-Ehrlich-Institut

Das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von biomedizinischen Arzneimitteln für Mensch und Tier. Zu den Aufgaben gehören 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 eines der wichtigsten Früherkennungssysteme im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Daher ist das Melden von Nebenwirkungen im klinischen Alltag ein wichtiger Beitrag für die Sicherheit von Arzneimitteln. Beide Behörden rufen alle Angehörigen von Heilberufen nachdrücklich dazu auf, Verdachtsfälle auf Arzneimittelnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach der Zulassung zu melden. Weitere Informationen unter [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) und [www.pei.de](http://www.pei.de)

## IMPRESSUM

### HERAUSGEBER

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, Bonn) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI, Langen)

Beide Institute sind Bundesoberbehörden im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

### REDAKTION

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

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

### LAYOUT

FOCON GmbH  
52062 Aachen

### DRUCK

Druckerei Eberwein oHG  
53343 Wachtberg-Villip

### VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

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

Die Printversion kann bestellt oder abonniert werden bei:

Pressestelle BfArM  
Tel.: +49-(0)228-99-307-3256  
Fax: +49-(0)228-99-307-3195  
E-Mail: [presse@bfarm.de](mailto:presse@bfarm.de)

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

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

### NACHDRUCK

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

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

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

## 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, 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 zuständig für Sera (einschließlich monoklonaler Antikörper, Antikörperfragmente oder Fusionsproteine mit einem funktionellen Antikörperbestandteil), Impfstoffe, Blut-, Knochenmark- und Gewebezubereitungen, 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-Mitgliedsstaaten 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 jeweilige Arzneimittelkommission der Landesorganisationen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): [www.akdae.de](http://www.akdae.de), Arzneimittelkommission Zahnärzte (AKZ): [www.bzaek.de](http://www.bzaek.de) bzw. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK): [www.abda.de](http://www.abda.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 eine(n) Arzt/Ärztin ist hierbei an das Gesundheitsamt zu richten, das wiederum den gemeldeten Verdacht einer Impfkomplication der zuständigen Landesbehörde und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zuleitet. Meldepflichten im Zusammenhang mit unerwünschten Reaktionen oder Nebenwirkungen nach Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen sind im Transfusionsgesetz geregelt.

## MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

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

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

## // Sicherheit durch Wissen //

Liebe Leserinnen und Leser,

die Sicherheit von Arzneimitteln zu gewährleisten, ist nach wie vor eine tägliche Herausforderung. Die moderne Arzneimitteltherapie kann heute viele Patienten heilen oder ihnen Linderung verschaffen. Auch wenn Medikamente oft hochselektiv in Funktionen des Organismus eingreifen, sind mit Arzneimitteltherapien stets auch Risiken verbunden. Für die Arzneimittelsicherheit ist essenziell, dass Nebenwirkungen schnell entdeckt und Maßnahmen zur Risikominimierung ergriffen werden. Die Angehörigen der Heilberufe leisten dazu einen wichtigen Beitrag, indem sie Nebenwirkungen an die zuständigen Stellen melden. Auch wenn die Meldung von Nebenwirkungen in den letzten Jahren zugenommen hat, werden noch immer nicht alle Verdachtsfälle gemeldet. Um die Arzneimittelsicherheit weiter zu verbessern, müssen alle Beteiligten mitwirken: Patientinnen und Patienten, Angehörige der Heilberufe sowie die Wissenschaftler der pharmazeutischen Unternehmen und der Behörden.

Die Mitarbeiter des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) haben durch ihre tägliche Arbeit und Forschungstätigkeit eine ausgewiesene Expertise hinsichtlich der Nutzen-/Risikobewertung von Arzneimitteln. Dieses Wissen weiterzugeben ist eine unserer Kernaufgaben. Der Aktionsplan Arzneimitteltherapie-sicherheit (AMTS) hat diese Bemühungen aufgegriffen und unter anderem die Herausgabe eines gemeinsamen vierteljährlichen Bulletins zu aktuellen Risikoentwicklungen durch die zuständigen Bundesoberbehörden angeregt.

Wir starten die Reihe „Bulletin zur Arzneimittelsicherheit“, um über Risiken von Arzneimitteln zeitnah zu informieren und gleichzeitig Hintergrundinformationen anzubieten, die vermitteln, wie Pharmakovigilanz funktioniert. Ziel ist es, die Kommunikation möglicher Risiken von Arzneimitteln zu verbessern und die Ergebnisse der vor und nach der Zulassung erfolgenden Überwachung und Bewertung der Arzneimittelrisiken im Verhältnis zu ihren Nutzen (Pharmakovigilanz) in den Blickpunkt zu rücken. Unser Beitrag dient letztendlich der Sicherheit der Patienten.

Prof. Dr. Klaus Cichutek

Prof. Dr. Johannes Löwer

## // Anaphylaktische Reaktionen nach Impfung mit Pandemrix (pandemischer H1N1-Impfstoff) //

K. WEISSER

L. HEYMANS

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

**Eine anaphylaktische Reaktion nach einer Impfung ist ein bekanntes, aber sehr seltenes Ereignis. Der folgende Beitrag enthält eine Auswertung der bis Ende Dezember 2009 gemeldeten Verdachtsfälle einer anaphylaktischen Reaktion auf den pandemischen H1N1-Impfstoff Pandemrix. Dabei werden die unterschiedlichen Klassifikationen zur Fallbewertung erläutert und verglichen. Die Auswertung ergibt kein Signal für eine erhöhte Inzidenz anaphylaktischer Reaktionen nach Impfung mit Pandemrix. In keinem Fall wurde bisher eine IgE-vermittelte allergische Anaphylaxie nachgewiesen.**

### HINTERGRUND

Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel sind definiert als objektiv reproduzierbare Überempfindlichkeitssymptome oder -zeichen, die durch Exposition eines definierten Stimulus auftreten, den Gesunde in gleicher Dosis problemlos vertragen (!). Anaphylaxie ist hierbei der Überbegriff für akute Formen von schweren, lebensbedrohlichen generalisierten oder systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen. Bei der allergischen Anaphylaxie liegen immunologische Mechanismen zugrunde. Darunter fallen vor allem die früher als Typ I-Reaktion bezeichneten IgE-vermittelten Reaktionen, bei denen aufgrund einer vorangegangenen Sensibilisierung spezifische IgE-Antikörper vorliegen. Sie besetzen die Oberfläche von Mastzellen in zahlreichen Geweben und im Blut. Bei erneutem Kontakt mit dem Allergen kommt es zur Bindung und Kreuzvernetzung der zellständigen IgE-Antikörper, wodurch die Ausschüttung von Botenstoffen induziert wird. Bereits Sekunden nach einer Allergenexposition kann dies zu Blutdruckabfall, Übelkeit, Darmspasmen, Lidschwellungen, Spasmen der Atemwege bis hin zum Schock führen.

Die nicht allergischen anaphylaktischen Reaktionen haben eine nicht immunologische Ursache und werden häufig auch als anaphylaktoide Reaktionen bezeichnet. Anhand klinischer Symptome ist eine Unterscheidung zwischen den beiden Reaktionen in der Regel nicht möglich. Anaphylaktoide Reaktionen nach Impfungen können aber, im Gegensatz zu IgE-vermittelten anaphylaktischen Reaktionen, auch bei einer Erstimpfung auftreten. Sie beruhen möglicherweise auf einer direkten Freisetzung von entsprechenden Botenstoffen. Als Mechanismen kommen dabei Interaktionen mit dem Kallikrein-Kinin-System oder eine direkte Aktivierung des Komplementsystems in Frage, wie sie z.B. für Röntgenkontrastmittel und einige partikuläre Arzneistoff-Vehikel diskutiert werden<sup>2,3</sup>. Auch eine versehentlich intravasale Gabe kommt als Ursache in Betracht. Von anaphylaktischen und anaphylaktoiden Reaktionen sind darüber hinaus funktionelle Kreislaufstörungen abzugrenzen, die durch die Injektion ausgelöst werden (sogenannte emotionale oder vasovagale Reaktionen).

### ANAPHYLAKTISCHE REAKTIONEN NACH IMPFUNGEN

Anaphylaktische Reaktionen nach einer Impfung sind als sehr seltene Ereignisse bekannt. Die geschätzte Häufigkeit beträgt nach Literaturangaben zwischen 1-10 Fällen pro 1.000.000 Dosen<sup>4</sup> in Abhängigkeit von Impfstoff und Zielpopulation. Für die Auslösung einer IgE-vermittelten anaphylaktischen Reaktion durch einen Impfstoff kommen zunächst die Impfstoffantigene selbst in Frage. Von verschiedenen Impfstoffantigenen wie Tetanus-, Diphtherie- und Pertussistoxoiden ist bekannt, dass sie IgE-Antikörper induzieren können<sup>5</sup>. Aber auch andere Bestandteile eines Impfstoffes wie Adjuvantien und Hilfsstoffe könnten die Ursache sein. In Pandemrix sind die aus der Herstellung resultierenden Spuren von Hühnereiweiß sowie des Antibiotikums Gentamicin als

Typ-I-Allergene bekannt. Verlässliche Zahlen über die Anzahl der Personen mit Hühnereiweißallergie in Deutschland liegen nicht vor. Gentamicin ist ein Aminoglykosid-Antibiotikum und gehört zu den häufigsten Kontaktallergenen. Einzelfälle von anaphylaktischen Reaktionen bei Patienten mit positivem Hauttest sind nach intravenöser Gabe von Gentamicin berichtet worden<sup>6,7</sup>.

Auch die in Spuren vorhandenen Stoffe Formaldehyd und Natriumdesoxycholat, Restbestandteile aus der Herstellung, kommen als potenzielle Typ-I-Allergene in Betracht. So sind für Formaldehyd im Zusammenhang mit Dentalprodukten oder bei der Anwendung von Desinfektionslösungen klinische Reaktionen – von Nesselsucht bis hin zu anaphylaktischen Reaktionen – beschrieben worden. Vermutlich sind die meisten Reaktionen auf Formaldehyd jedoch eher anaphylaktoider Natur.

Das Adjuvanssystem AS03 besteht aus dem Lipid Squalen, dem Emulgator Polysorbat 80 sowie alpha-Tocopherol (Vitamin E). Von ihnen ist nur das in zahlreichen Arzneimitteln eingesetzte Detergens Polysorbat 80 als Allergen bekannt. Es wurden aber auch anaphylaktische Reaktionen auf diese Komponente beschrieben, die nicht IgE-vermittelt sind<sup>8</sup>. Insgesamt ist bei sehr vielen berichteten Impfstoff-assoziierten Anaphylaxien davon auszugehen, dass es sich eher um nicht allergische (anaphylaktoide) bzw. unspezifische Reaktionen handelt. Darauf weisen eine Reihe von Untersuchungen hin, die eine hohe Toleranz von Wiederimpfungen zeigen<sup>9,10</sup>.

Einige Allergene in Pandemrix wie Gentamicin, Polysorbat 80 und das Konservierungsmittel Thiomersal sind vor allem als Auslöser für sogenannte Typ-IV-Reaktionen vom verzögerten Typ (sog. Kontaktallergene) bekannt. Diese Reaktionen sind durch T-Zellen vermittelt, treten nach Hautkontakt mit dem Allergen erst nach einigen Tagen auf und äußern sich vor allem in Kontaktekzemen.

### **KLASSIFIKATION VON MELDUNGEN ÜBER EINE ANAPHYLAXIE NACH IMPFUNG**

Die Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group hat Fall-Definitionen für anaphylaktische Reaktionen nach Impfungen erarbeitet<sup>4</sup>, welche die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) für die Beurteilung von Risikosignalen nach pandemischen Impfstoffen empfiehlt<sup>11</sup>. Grundlegende Kriterien für eine Anaphylaxie sind danach das plötzliche Einsetzen sowie schnelle Fortschreiten der Reaktion und die Beteiligung von mindestens zwei Organsystemen. Die Klassifizierung von Verdachtsfällen erfolgt dabei nicht nach dem klinischen Schweregrad, sondern nach Stufen der diagnostischen Sicherheit, wobei Stufe 1 die höchste und Stufe 3 die geringste diagnostische Sicherheit bedeutet. Damit sind die Fall-Definitionen auf eine hohe Spezifität ausgerichtet. Die zusätzliche Kategorie 4 ist für solche Fallberichte vorgesehen, in denen zwar eine Anaphylaxie diagnostiziert bzw. die Einleitung einer entsprechenden Therapie übermittelt wurde, jedoch ohne Angabe klinischer Symptome, die eine Klassifikation in Stufe 1-3 ermöglichen.

Die Einteilung des Schweregrades einer anaphylaktischen Reaktion nach Ring und Messmer sieht folgende Klassifizierung vor<sup>12</sup>:

- Grad I (ausschließlich Hautreaktionen)
- Grad II (über Hautsymptome hinausgehende gering- bis mäßiggradige systemische Reaktionen, vor allem respiratorische, kardiovaskuläre oder gastrointestinale Symptome)
- Grad III (Schock)

- Grad IV (Kreislaufstillstand)
- Grad-I-Reaktionen nach Ring und Messmer werden durch die Brighton-Klassifikation nicht erfasst.

### MELDUNGEN VON VERDACHTSFÄLLEN NACH PANDEMRIX

Seit Beginn der H1N1-Impfung hat das PEI in Deutschland von Oktober 2009 bis einschließlich 30.12.2009 insgesamt 132 Verdachtsfälle erfasst, die auf Reaktionen aus dem allergischen Symptomenkomplex hinweisen und im zeitlichen Zusammenhang mit einer Pandemrix-Impfung stehen. Darunter erfüllten 38 Verdachtsfälle das zeitliche Kriterium einer anaphylaktischen Reaktion vom Soforttyp, wobei der maximale Zeitabstand zwischen Impfung und Reaktion 24 Stunden beträgt. Da klinisch nicht zwischen allergischen und nicht allergischen Reaktionen differenziert werden kann, sind hier alle Reaktionen vom Soforttyp als anaphylaktisch bezeichnet. Die Meldungen wurden sowohl bezüglich des Schweregrades nach dem Schema von Ring und Messmer als auch nach der diagnostischen Sicherheit gemäß der Brighton Collaboration Working Group klassifiziert. Tabelle 1 zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung der gemeldeten Reaktionen nach Schweregrad bzw. diagnostischer Sicherheit.

▼ **Tabelle 1: Meldungen von anaphylaktischen Reaktionen nach Impfung mit Pandemrix (bis einschließlich 30.12.2009)**

Schweregrad (nach Ring und Messmer)	Anzahl	Stufe der diagnostischen Sicherheit (nach Brighton Collaboration)					Anteil Kinder (3-14 Lbj.) (%)	Anteil weiblich (%)	Mittleres Alter (Jahre)	Gruppierung nach berichtetem Zeitabstand zwischen Impfung und Reaktion			
		1	2	3	4	0*				sofort	0,5 bis 20 min	Stunden	unklar
Grad I (ausschließlich Hautreaktionen)	13	-	-	-	-	13	31 %	69 %	29	0	3	6	4
Grad II (geringgradige systemische Reaktionen)	8	3	1	0	0	4	0 %	88 %	35	1	5	1	1
Grad III (Schock)	17	6	1	0	5	5	18 %	82%	28	4	11	0	2
Grad IV (Kreislaufstillstand)	0	-	-	-	-	-	--	--	--	--	--	--	--
<b>Gesamt</b>	<b>38</b>	<b>9</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>22</b>	<b>18 %</b>	<b>79 %</b>	<b>31</b>	<b>5</b>	<b>19</b>	<b>7</b>	<b>7</b>

\* Kriterien zur Bewertung der diagnostischen Sicherheit nach Brighton nicht erfüllt

### KLASSIFIKATIONEN MIT UNTERSCHIEDLICHER SENSITIVITÄT

Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, dass mehr als die Hälfte (22 von 38) der als Anaphylaxien erfassten Reaktionen die Kriterien der Fall-Definitionen für eine Anaphylaxie gemäß der Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group nicht erfüllen. Dies weist darauf hin, dass diese Fall-Definitionen eine geringe Sensitivität aufweisen. Aus diesem Grund erscheint es sinnvoll, für die Analyse der Spontanmeldungen von Arzneimittelnebenwirkungen beide Klassifikationen gegenüberzustellen. In 17 von 38 Fällen kam es zum anaphylaktischen Schock. Es gab keine Berichte von anaphylaktischen Reaktionen mit letalem Ausgang. Eine Korrelation der Meldungen zu einer bestimmten Impfstoff-Charge konnte nicht festgestellt werden. Auffallend ist der mit 79% sehr hohe Anteil weiblicher Impflinge. Das mittlere Alter betrug 31 Jahre, der Anteil der Kinder betrug 18%. Bei 3 von 17 anaphylaktischen Schocks waren Kinder im Alter von 9, 12 und 13 Jahren betroffen. In 24 von 38 Fällen traten die Reaktionen innerhalb

## REFERENZEN

1. Johansson SG et al.: Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(5):832-836.
2. Lasser EC: Sulfated surfaces in sensitivity: an „on-off“ switch for anaphylaxis? *Med Hypotheses* 1991;34(1):13-19.
3. Szebeni J. Complement activation-related pseudoallergy: a new class of drug-induced acute immune toxicity. *Toxicology* 2005;216(2-3):106-121
4. Rüggeberg JU et al.: Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007;25(31):5675-5684
5. Scheifele DW et al.: Assessment of injection site reactions to an acellular pertussis-based combination vaccine, including novel use of skin tests with vaccine antigens. *Vaccine* 2001;19(32):4720-4726
6. Ghadially R et al: Gentamicin: systemic exposure to a contact allergen. *J Am Acad Dermatol* 1988;19(2 Pt 2):428-430
7. Connolly M et al.: Gentamicin-induced anaphylaxis. *Ir J Med Sci* 2007;176(4):317-318.
8. Coors EA et al.: Polysorbate 80 in medical products and nonimmunologic anaphylactoid reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95(6):593-599
9. Seitz CS et al.: Vaccination-associated anaphylaxis in adults: diagnostic testing ruling out IgE-mediated vaccine allergy. *Vaccine* 2009;27(29):3885-3889
10. Ponvert C et al.: Vaccine allergy and pseudo-allergy. *Eur J Dermatol* 2003;13(1):10-15
11. European Medicines Agency. CHMP Recommendations for the Pharmacovigilance Plan as part of the Risk Management Plan to be submitted with the Marketing Authorisation Application for a Pandemic Influenza Vaccine. Doc. Ref: EMEA/359381/2009. Revision 1.1 adopted by CHMP on 24 September 2009. Update: 25.09.2009; <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/pandemicinfluenza/35938109en.pdf>
12. Ring J et al.: Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen, AWMF-Leitlinien-Register, Nr.06/025. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/III/06-1-025.htm>
13. Citarella F et al.: Estrogen induction and contact phase activation of human factor XII. *Steroids* 1996; 61(4):270-276

von 20 Minuten nach Impfung auf. In den anderen 14 Fällen dauerte es einige Stunden (bis max. 20 Stunden). Für den gleichen Zeitraum (einschließlich 53. KW) wird vom Robert-Koch-Institut eine mittlere Impftrate für Pandemrix von 7,5% (Konfidenzintervall: 5,6 - 9,9%) bei Personen über 14 Jahren der Bevölkerung in Deutschland angegeben. Bei konservativer Schätzung ergibt sich eine Melderate für anaphylaktische Reaktionen jeglichen Schweregrades bei Personen über 14 Jahren von etwa 8 auf 1 Million geimpfter Personen. Die Melderate weist darauf hin, dass es sich um sehr seltene Reaktionen handelt und ergibt kein Signal für eine erhöhte Inzidenz im Vergleich zu anderen Impfstoffen. Bei den nicht als Anaphylaxie eingestuften Verdachtsfällen aus dem allergischen Symptomen-Komplex (n=94) handelte es sich in 54 Fällen um allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen mit sub-akutem bzw. verzögertem Verlauf. Bei 16 Meldungen waren andere Ursachen für die mitgeteilte Reaktion wahrscheinlicher. 24 Verdachtsfälle waren nicht beurteilbar, da die Informationen lückenhaft geblieben sind.

## HINWEISE AUF DIE URSACHE DER ANAPHYLAKTISCHEN REAKTIONEN

Die Datenqualität der überwiegenden Mehrheit der Berichte war für eine weitergehende Bewertung nicht ausreichend. So fehlten häufig Angaben zur Person und zu Symptomen, Risikofaktoren, Grunderkrankungen oder Komedikation. Das PEI und die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft haben daher einen speziellen Fragebogen entwickelt, der meldenden Ärzten/Apothekern zugesandt wird.

Die bisher eingegangenen Fragebögen ergaben: Bei acht der 38 Patienten mit Sofortreaktionen (s. Tab. 1) traten bekannte Allergien auf. Dabei wurden als Allergene Arzneimittel (Penizilline, Kontrastmittel) und das Kontaktallergen Nickel, sowie als bestehende allergische Erkrankungen Asthma bronchiale, Neurodermitis und Pollinose genannt. In keinem Fall wurde eine Hühnereiweißallergie mitgeteilt. In vereinzelten Fällen wurde dem Patienten zu einer allergologischen Diagnostik geraten. Ergebnisse liegen derzeit noch nicht vor.

Ohne allergologische Diagnostik lässt sich nicht feststellen, ob es sich um eine allergische IgE-vermittelte oder um eine nicht allergische Überempfindlichkeitsreaktion handelt. Eine diagnostische Abklärung scheint daher im Einzelfall ratsam. Es ist wichtig zu betonen, dass die Vorgeschichte einer anaphylaktischen Reaktion auf eine Impfung keine absolute Kontraindikation für eine Wiederimpfung darstellen muss, wenn eine IgE-vermittelte allergische Reaktion auf einen Impfstoffbestandteil diagnostisch ausgeschlossen werden kann<sup>9</sup>.

Dass es sich wohl bei der Mehrzahl von Impfstoff-assoziierten Anaphylaxien tatsächlich um nicht-allergische Ursachen handelt, zeigt eine aktuelle Publikation aus der Universitätsklinik in Würzburg<sup>9</sup>: Eine diagnostische Untersuchung von Patienten mit einer Impfstoff-assoziierten Anaphylaxie ergab, dass bei allen Untersuchten eine IgE-vermittelte allergische Anaphylaxie auf einen Impfstoffbestandteil als Ursache ausgeschlossen werden konnte. Alle 38 Patienten tolerierten außerdem ein anschließendes kontrolliertes Wiederimpfungsprotokoll mit langsam ansteigenden Mengen bis zur vollen Dosis des jeweiligen Impfstoffs ohne eine Reaktion. Interessanterweise beschreiben die Autoren ebenfalls eine auffällige Häufung bei Frauen (28 von 38 waren weiblich). Sie diskutieren die mögliche Bedeutung einer psychosomatischen Komponente („Nocebo-Effekt“). Es könnte aber auch eine hormonelle Komponente beteiligt sein, da Östrogene bekanntermaßen die Aktivität des Kontaktsystems fördern und damit die Ausschüttung von vasoaktiven Kininen erhöhen können<sup>2,13</sup>.

## // PML nach Behandlung mit Natalizumab (Tysabri®) bei Patienten mit multipler Sklerose //

K. WEISSER

D. MENTZER

P. VOLKERS

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

**Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist eine sehr seltene Erkrankung und wurde in der Vergangenheit nur in stark immunsupprimierten Patientenpopulationen mit verminderter zellvermittelter Immunität (beispielsweise AIDS-Patienten) beobachtet. In den letzten Jahren geriet die Erkrankung jedoch erneut in den Blickpunkt, weil immer mehr Fälle von PML unter Behandlung der multiplen Sklerose mit dem monoklonalen Antikörper Natalizumab (Tysabri®) auftraten. Der folgende Artikel beschreibt den aktuellen Kenntnisstand sowie die eingeleiteten Maßnahmen, die für eine möglichst hohe Sicherheit bei Behandlung der schubförmigen MS mit Natalizumab sorgen sollen.**

### **PROGRESSIVE MULTIFOKALE LEUKENZEPHALOPATHIE (PML)**

Die Erkrankung beruht auf einer Infektion des zentralen Nervensystems (ZNS) durch das Polyomavirus JCV (John-Cunningham-Virus). Der Kausalzusammenhang zwischen der JCV-Infektion des Gehirns und der Entstehung einer PML ist in HIV-Patienten gut untersucht. Sie tritt in dieser Patientengruppe mit einer Inzidenz von etwa fünf Prozent auf. Die Infektion führt zu einer subakuten und fortschreitenden ZNS-Demyelinisierung mit hoher Mortalität.

Bei JCV handelt es sich um ein latentes Virus: Nach der zumeist asymptomatischen Erstinfektion scheint das Virus für eine unbekannte Zeit im Knochenmark und/oder der Niere zu persistieren. Es gibt auch Hinweise für eine Persistenz in peripheren Blutzellen wie in hämatopoetischen CD34+-Stammzellen und in B-Lymphozyten, die auch als mögliche Vehikel für den Transport von JCV in das ZNS diskutiert werden<sup>1,2</sup>. Ältere Untersuchungen an kleinen Fallzahlen in den USA und Japan weisen auf eine hohe Seroprävalenz in der gesunden Bevölkerung hin. Im Gegensatz dazu zeigt eine neuere Untersuchung in England, dass die Seroprävalenz dort altersabhängig langsam und kontinuierlich ansteigt und im Alter von 69 Jahren bei etwa 50 Prozent liegt. Sie ist bei Frauen etwas höher als bei Männern<sup>3</sup>.

Es ist unklar, ob die Entwicklung einer PML auf einer Primärinfektion des ZNS, auf einer Reaktivierung einer latenten (ZNS-)Infektion oder auf einer virulenten Mutation einer aktiven, aber asymptomatischen Infektion beruht. Eine gängige pathophysiologische Vorstellung ist, dass Immundefizienz beziehungsweise Immunsuppression zu einer Reaktivierung beziehungsweise Erhöhung der Replikationsrate des latenten Virus führt. Dabei ist unklar, ob es im Anschluss zu einer Re-Infektion des primär infizierten Gewebes kommt oder ob nach Reaktivierung des latenten Virus in anderen Organen erst eine Neuinfektion des Gehirns erfolgt. Über den Zeitabstand zwischen Reaktivierung und Infektion der Gliazellen bis hin zu sichtbaren MRT-Läsionen ist nichts bekannt.

Für die Früherkennung einer PML, die sich in der Regel subakut entwickelt und über mehrere Wochen voranschreitet, ist klinische Wachsamkeit die wichtigste Voraussetzung. Vor allem bei Multiple-Sklerose-Patienten kann die Differenzierung einer PML im Frühstadium von einem MS-Schub in Einzelfällen schwierig sein. Die zeitliche Entwicklung der Symptomatik unterscheidet sich bei PML und multipler Sklerose: Während sich bei der PML Symptome in der Regel über mehrere Tagen bis hin zu zwei Wochen entwickeln, beginnen MS-Schübe in der Regel rascher und erreichen früher ihr Maximum. Kortikale Sehstörungen, Aphasie und epileptische Anfälle sind bei MS selten und dienen als Warnzeichen zur Differenzierung eines MS-Schubs von einer PML. Ein diagnostischer Algorithmus liegt vor<sup>4</sup>.



Bis heute gibt es keine wirksame Behandlung der PML. Das Ziel ist schnelles Identifizieren und eine möglichst rasche Immunrekonstitution. Eine Übersicht der Behandlungsoptionen findet sich bei Stüve et al.<sup>5</sup>.

### **PML UNTER THERAPIE MIT NATALIZUMAB**

Neu in den Fokus gelangte die PML im Jahr 2005, als die Erkrankung in klinischen Studien mit dem monoklonalen Antikörper Natalizumab bei zwei Patienten mit multipler Sklerose (unter gleichzeitiger Interferon beta-Gabe) und einem Patienten mit Morbus Crohn auftrat. Anhand der Studienergebnisse wurde zum Zeitpunkt der Zulassung von Natalizumab (Tysabri®) das Risiko einer PML nach einer mittleren Behandlungsdauer von 18 Monaten auf 1 auf 1000 geschätzt (95%iges Konfidenzintervall: 0,2 - 2,8 auf 1000).

Das Auftreten von PML ist auch nach Therapie mit anderen Immunsuppressiva beschrieben (?). Oft stellen jedoch die Grunderkrankungen selbst Risikofaktoren für eine PML da, sodass sie nicht eindeutig auf das Arzneimittel zurückführen sind. Tritt eine PML jedoch bei Behandlung der MS mit Natalizumab auf, liegt hier eine nicht onkologische Grunderkrankung mit geringer oder fehlender vorangegangener oder begleitender Immunsuppression vor.

Möglicherweise schafft Natalizumab aufgrund des speziellen Wirkmechanismus besonders gute Voraussetzungen für die Entstehung einer PML: Natalizumab ist ein monoklonaler humanisierter IgG4-Antikörper, der an die 4-Untereinheit von Integrinen bindet. Solche Integrine befinden sich vor allem auf Lymphozyten und sind dort wesentlich an dem transmembranären Kontakt und der anschließenden Migration von T-Zellen aus der Zirkulation in das Gewebe („lymphocyte trafficking“) beteiligt. Durch Bindung an die Integrine hemmt Natalizumab die Einwanderung u.a. von zytotoxischen T-Zellen in das ZNS, worauf die therapeutische Wirkung beruht. Es erscheint plausibel, dass darüber aber auch die Einwanderung von zytotoxischen Anti-JCV-T-Zellen in das ZNS verhindert wird, die möglicherweise zur Bekämpfung einer JCV-Infektion im Gehirn notwendig ist. Gleichzeitig scheint die 4-Integrin-Bindung auch zu einer Mobilisation von hämatopoetischen Stammzellen (CD34+-Zellen) aus dem Knochenmark zu führen. Es wird daher spekuliert, ob Natalizumab einen verstärkten Transport von JC-Viren über infizierte CD34+-Zellen in das ZNS fördert (?).

Der CHMP (Ausschuss für Humanarzneimittel der europäischen Arzneimittelagentur, EMA) beurteilte Tysabri® wegen der hohen Wirksamkeit dennoch positiv, implementierte jedoch im Rahmen der Zulassung umfangreiche risikominimierende Maßnahmen. Dazu gehören neben dem eingeschränkten Anwendungsbereich (siehe Fachinformation) ein Patientenpass, eine Arztinformation, ein Diagnose-Algorithmus und die intensive Überwachung der Patienten im Rahmen des amerikanischen TOUCH („Tysabri® Outreach: Unified Commitment to Health“)-Programms und der Tygris („Tysabri Global Observation Program in Safety“)-Studie in der Europäischen Union. Darüber hinaus wurden in einzelnen Mitgliedsländern MS-Register beziehungsweise zusätzliche Sicherheitsstudien initiiert.

Im August 2008 wurden die Fachkreise über die ersten zwei PML-Fälle unter Monotherapie mit Tysabri® nach Markteinführung in Europa informiert und zu anhaltender klinischer Wachsamkeit aufgerufen. Zum Zeitpunkt von elf bestätigten PML-Fällen (auf etwa 40.000 behandelte Patienten) hat der Ärztliche Beirat der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft 2009 neue Empfehlungen für eine Therapie mit Natalizumab verfasst<sup>4</sup>.

## REFERENZEN

1. Dörries K et al.; Association of human polyomavirus JC with peripheral blood of immunodeficient and healthy individuals. *J Neurovirol.* 2003;9 Suppl 1:81-7.
2. Carson KR et al., Monoclonal antibody-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab, and efalizumab: a Review from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Lancet Oncol* 10:816-24 (2009).
3. Knowles WA et al. Population-Based Study of Antibody to the Human Polyomaviruses BKV and JCV and the Simian Polyomavirus SV40. *J Med Virol* 2003; 71:115-123
4. Gold R et al: Therapie der Multiplen Sklerose mit monoklonalen Antikörpern. Ergebnisse und Empfehlungen des Ärztlichen Beirats der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft. *Akt Neurol* 2009; 36: 334-344
5. Stüve et al., Potential Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Natalizumab Therapy, Possible Interventions. *Arch Neurol.* 64:169-176 (2007).
6. Sicherheitsinformation vom August 2008 über den Zusammenhang zwischen Natalizumab (TYSABRI®) und einer progressiven multifokalen Leukoencephalopathie (PML). [www.pei.de/rhb](http://www.pei.de/rhb)
7. Rote-Hand-Brief vom Februar 2010 zum aktuellen Stand über den Zusammenhang von Natalizumab (TYSABRI®) und einer progressiven multifokalen Leukoencephalopathie (PML). [www.pei.de/rhb](http://www.pei.de/rhb)
8. Press release (January 2010): European Medicines Agency recommends additional measures to better manage risk of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) with Tysabri. Doc. Ref.: EMA/37607/2010
9. Chen Y et al.: Asymptomatic Reactivation of JC Virus in Patients Treated with Natalizumab. *N Engl J Med.* 2009;361:1067-1074
10. Major EO: Reemergence of PML in Natalizumab-Treated Patients – New cases, Same concerns. *N Engl J Med.* 2009;361:1041-1043

## AKTUELLER STAND

Nach Zulassung von Tysabri® in der EU zur Behandlung der MS sind seither weltweit N=31 (davon N=21 in Europa, N=10 in Deutschland, N=10 in USA) gesicherte Fälle von PML gemeldet worden (Stand 12.1.2010). Davon hatten bisher weltweit N=8 (N=1 in Deutschland) einen tödlichen Ausgang. Der Verlauf einer PML ist erst nach mehreren Monaten zu beurteilen. Daher ist eine Prognose bei einigen Patienten derzeit nicht möglich.

Das mittlere Alter der zehn PML-Patienten aus Deutschland betrug 42,5 Jahre und die mittlere Behandlungsdauer mit Tysabri etwa 25 Monate. Ein Fall verlief tödlich, in drei Fällen überlebten die Patienten mit Restschaden. Ein Patient ist wiederhergestellt, bei einem weiteren Patienten ist eine Halbseitenlähmung fast ausgeheilt, bei vier Patienten ist der weitere Verlauf derzeit nicht abschließend zu beurteilen.

Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten wurde ein Plasmaaustausch oder eine Immunadsorption durchgeführt, um eine möglichst rasche Elimination von Natalizumab aus dem Organismus und damit eine rasche Immunrestitution zu erreichen. Es ist davon auszugehen, dass alle Patienten daraufhin ein Immunrekonstruktions-Syndrom (IRIS) entwickelten, was auch von HIV-Patienten als Folge der Immunrestitution durch die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) bekannt ist. Auch wenn die Diagnose und Behandlung eines IRIS durchaus kontrovers diskutiert wird, scheint es einen Konsens hinsichtlich der Gabe von hochdosierten Glukokortikoiden zu geben. Eine prophylaktische Therapie wird jedoch nicht empfohlen<sup>10</sup>. Bei 23 der 31 Fälle weltweit betrug die Behandlungsdauer vor Eintritt der PML mehr als zwei Jahre. Das weist darauf hin, dass das Risiko mit der Zeitdauer der Behandlung ansteigt. Die PML-Inzidenz nach mindestens zweijähriger Behandlung beträgt zurzeit weltweit etwa 1,3 auf 1000 behandelte Patienten. Auffällig ist, dass relativ zur Zahl behandelter Patienten mehr Fälle in Europa auftraten als in den USA. Die Ursache hierfür ist unbekannt.

Die Abbildung auf Seite 9 stellt anhand der in Europa bis zum 31. Dezember 2009 aufgetretenen Fälle (21) das geschätzte Risiko einer PML in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer (Zahl der Infusionen) dar. Die sogenannte Hazardfunktion beschreibt für jeden Zeitpunkt die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Ereignis ab diesem Zeitpunkt eintritt, wenn es bis dahin nicht eingetreten ist.

Aus der Darstellung geht hervor, dass das Risiko für das Auftreten einer PML nach 20 Tysabri®-Infusionen (=20 Monaten) deutlich ansteigt. Für den Zeitraum > 36 Infusionen (=36 Monaten) reichen die Daten zurzeit nicht aus, um sicher abzuschätzen, wie sich das Risiko einer PML in Abhängigkeit von der Zahl von Infusionen weiter entwickelt.

Anhand der vorliegenden Angaben über die Fälle aus Europa, deren zeitliche Verteilung sowie der Zahl verabreichter Infusionen wird die kumulierte Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer PML innerhalb von drei Jahren nach Therapiebeginn auf 3.77 (95%-Konfidenzintervall: 2.22 - 6.41) auf 1000 behandelte Patienten geschätzt.

### AKTUELLE BEHÖRDLICHE MASSNAHMEN

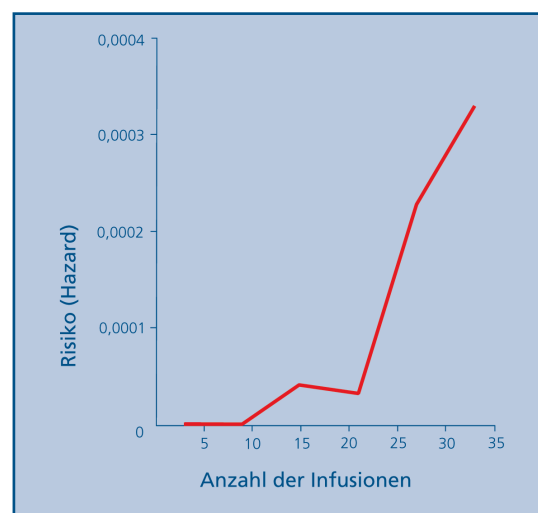
Die zunehmende Anzahl von PML-Fällen in Europa hat Ende 2009 zu einem sog. „Artikel 20-Verfahren“ (Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses) bei der EMA geführt. In seiner Sitzung vom Januar 2010 hat der Arzneimittelausschuss der EMA das Risiko-Nutzen-Verhältnis als nach wie vor positiv eingestuft. Er weist jedoch auf das erhöhte Risiko nach der Behandlung über zwei Jahren hin. Es wurden weitere risikominimierende Maßnahmen und zusätzliche Untersuchungen zu prädiktiven Markern beschlossen<sup>7</sup>. Der derzeitige Fokus dieser Forschung zielt darauf ab, Risikofaktoren und/oder prädiktive Biomarker für die Entwicklung einer PML zu identifizieren. Die Bedeutung des Virus-Nachweises im Blut bzw. im Urin (JC-Virämie und/oder JC-Virurie) als prädiktiver Marker<sup>8</sup> ist eher zweifelhaft<sup>9</sup>.

Im Februar 2010 wurde eine neue Mitteilung an die Fachkreise (Rote-Hand-Brief) versendet<sup>10</sup>, die über den aktuellen Stand informiert und folgende Empfehlungen für die behandelnden Ärzte enthält:

- Information der Patienten über das Risiko einer PML mittels eines Formblattes für die neu eingeleitete Behandlung bzw. mittels eines Formblattes für die Fortsetzung der Behandlung.
- Sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung nach zweijähriger Behandlung in Rücksprache mit dem Patienten.
- Durchführung einer Magnetresonanztomografie (MRT) innerhalb von drei Monaten vor Einleitung der Behandlung mit TYSABRI® und Wiederholungsuntersuchungen auf jährlicher Basis zur Aktualisierung der Referenzaufnahme.
- Anhaltende klinische Wachsamkeit.
- Sofortiges Absetzen von TYSABRI® bei Verdacht auf das Vorliegen einer PML mit anschließender angemessener diagnostischer Abklärung, die eine Standard-MRT-Untersuchung und Lumbalpunktion einschließen sollte.
- Die Behandlung der Patienten sollte vorzugsweise im Rahmen nationaler Studienregister oder Studien nach der Markteinführung erfolgen.

Die Produktinformation von Tysabri® wurde entsprechend angepasst<sup>11</sup>.

**Abbildung 1:** ►  
**PML-Risiko in Abhängigkeit von der Zahl Applikationen von Tysabri®**  
 (PML-Fälle in Europa gemeldet bis 12.1.2010, Daten zur Exposition nach Angaben des Zulassungsinhabers, Stand: 31. Dezember 2009)



## // Pentoxyverin: Potenziell pro-arrhythmogene Effekte //

ANKE BLUMBERG

(BFARM)

Der Wirkstoff Pentoxyverin wird als Antitussivum eingesetzt. In Deutschland sind mehrere pentoxyverinhaltige Arzneimittel zugelassen, die apothekenpflichtig sind. Deisemann et al. (2008) wiesen in einer In-vitro-Studie einen hemmenden Effekt von Pentoxyverin auf den als hERG--Kanal bezeichneten Kaliumkanal an Herzmuskelzellen nach [1]. Dies deutet auf ein potenzielles Risiko für eine QT-Zeitverlängerung hin. Weitere präklinische und klinische Daten zum Risiko eines QT-verlängernden Potenzials fehlen derzeit. Eine entsprechende Abklärung ist unbedingt erforderlich. Die hierzu vom BfArM geplanten und durchgeführten Maßnahmen werden dargestellt.

Pentoxyverin ist seit mehr als 30 Jahren als Antitussivum auf dem deutschen Markt verfügbar. Derzeit sind acht pentoxyverinhaltige Arzneimittel als Zäpfchen, Lösungen und Tabletten zugelassen. Sie sind zur Kurzzeitanwendung bei Reizhusten indiziert und können ab dem zweiten. Lebensjahr angewendet werden.

Im Jahr 2007 wurde die Zulassung für das Antitussivum Clobutinol wegen der in klinischen Studien der Phase II ermittelten dosisabhängigen Verlängerung des QTc-Intervalls und des damit verbundenen torsadogenen Potenzials widerrufen. Ende 2008 veröffentlichten Deisemann et al. In-vitro-Daten zum Einfluss verschiedener Antitussiva (Clobutinol, Pentoxyverin, Dextromethorphan, Codein) auf den hERG-Kanal [1]. Durch die Blockade des hERG-Kanals können Arrhythmien ausgelöst werden. In der Publikation ist für Pentoxyverin das Verhältnis der halbmaximalen Hemmkonzentration (IC 50) zur freien maximalen Plasmakonzentration mit dem Faktor 10 angegeben. Dieses Verhältnis ist entscheidend für ein mögliches pro-arrhythmogenes Potenzial einer Substanz. Als relativ sicher hinsichtlich arzneimittelinduzierter Torsade de pointes gilt ein Faktor zwischen 30 und 100. Der für Pentoxyverin ermittelte Faktor 10 liegt somit in einem kritischen Bereich.

### **KLINISCHE RELEVANZ NOCH UNKLAR**

Die klinische Relevanz der dargestellten In-vitro-Ergebnisse ist derzeit unklar. Es fehlen präklinische und klinische Daten, um einen möglichen QT-verlängernden und damit arrhythmogenen Effekt von Pentoxyverin einschätzen zu können. Außerdem liegen keine aussagekräftigen Daten zur Pharmakokinetik vor, um Interaktionspotenziale bewerten und Patienten mit veränderter oder eingeschränkter Kinetik identifizieren zu können.

Die verfügbaren Nebenwirkungsberichte weisen derzeit nicht auf eine QT-Problematik hin. In der Datenbank des BfArM zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind aus Deutschland nur zwei Fälle mit kardialen Symptomen erfasst: einmal Tachykardie und Angina pectoris sowie einmal Brustschmerzen.

Darüber hinaus wurden in der Vergangenheit zwei Fälle von plötzlichem Kindstod (Sudden Infant Death Syndrome - SIDS) sowie ein weiterer Todesfall eines Säuglings nach Anwendung von Pentoxyverin aus Deutschland berichtet. Inwieweit diese Fälle für die vorliegende Fragestellung von Bedeutung sind, ist unklar. Inzwischen ist Pentoxyverin bei Kindern unter zwei Jahren kontraindiziert. Insgesamt ist bei dieser relativ alten Substanz und dem OTC-Status davon auszugehen, dass viele Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nicht an die zuständigen Stellen gemeldet werden.

#### **WEITERE STUDIENDATEN GEFORDERT**

Die In-vitro-Daten von Deisemann et al. (2008) sind ein Signal für ein mögliches QT-verlängerndes und damit pro-arrhythmogenes Potenzial von Pentoxyverin. Eine Abklärung dieses Potenzials ist dringend erforderlich. Die Zulassungsinhaber von pentoxyverinhaltenen Arzneimitteln wurden daher aufgefordert, Untersuchungen entsprechend den Vorgaben international gültiger Guidelines durchzuführen [2,3]. Zusätzlich sind Pharmakokinetikdaten, insbesondere zu den Metabolisierungswegen von Pentoxyverin, vorzulegen.

Bis diese Ergebnisse vorliegen, wurden aus Gründen des vorbeugenden Verbraucherschutzes Änderungen der Produktionsinformationen als notwendig erachtet und von den Zulassungsinhabern umgesetzt. Danach soll Pentoxyverin nicht zusammen mit QT-Zeit-verlängernden Arzneimitteln eingenommen werden. Bei Patienten mit klinisch relevanten kardialen Erkrankungen soll eine strenge Nutzen-Risiko-Bewertung vor der Anwendung erfolgen.

#### **REFERENZEN**

1. Deisemann H et al.: Effects of common antitussive drugs on the hERG potassium channel current. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008, 52(6): 494-499

2. Note for guidance on the non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals" ICH Topic S 7B

3. Note for guidance on the clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs" ICH topic E 14)

Die Ergebnisse der angeforderten Studien sind abzuwarten. Erste Resultate sind für das erste Quartal 2010 angekündigt. Mit den EU-Mitgliedstaaten findet ein Austausch zur Bewertung der Deisemann-Publikation, den Studienergebnissen sowie den daraus resultierenden Maßnahmen statt.

Nach Vorlage der Studiendaten werden bei der weiteren Maßnahmenplanung die Indikation (Reizhusten) und das Vorhandensein von therapeutischen Alternativen zu Pentoxyverin Berücksichtigung finden.

## // Einführung in die Grundlagen der Pharmakovigilanz (Teil I) – Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen //

W. LÜTKEHERMÖLLE

N. PAESCHK

(BFARM)

**In jeder Ausgabe des Bulletin zur Arzneimittelsicherheit möchten wir Ihnen gerne Hintergründe und Grundlagen zu unserer regulatorischen Arbeit darstellen und Ihnen damit die Gelegenheit geben, sich mit den gesetzlichen Grundlagen, Arten der Entscheidungsfindung, Methoden und Art der Maßnahmen nachvollziehbar auseinanderzusetzen. Den Auftakt in der ersten Auflage machen sogenannte Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen eines Arzneimittels.**

### HINTERGRUND

Die Mitwirkung der Ärzteschaft bei der Beobachtung und Sammlung von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) nach der Zulassung und mit Beginn der breiten Anwendung eines Arzneimittels ist besonders wichtig, da zum Zeitpunkt der Zulassung die Informationen bezüglich der Sicherheit eines Medikamentes noch relativ eingeschränkt sind. Um diese Wissenslücke schließen zu können, ist ein hohes Meldeaufkommen durch Ärzte und Apotheker sehr wichtig. So können auch seltene und bisher unbekannte UAW im Rahmen eines Spontanerfassungssystems frühzeitig durch die Behörden erkannt und bewertet werden. Im Rahmen des gesamten Risikomanagementprozesses können die neu erkannten Anwendungsrisiken gemindert werden, wie zum Beispiel durch die Aufnahme von Warnhinweisen/Interaktionen in die Produktinformation. Diese Maßnahmen werden entsprechend kommuniziert. Berichte aus dem Spontanmeldesystem können somit zu einer umfassenden und stetigen Nutzen-Schadens-Abwägung eines Arzneimittels beitragen auch wenn Auswirkungen nicht für jeden Meldenden sofort ersichtlich sind, weil rechtliche, wissenschaftliche und patientenorientierte Maßnahmen erst ergriffen werden können, wenn ausreichend Evidenz zu einem Zusammenhang zwischen einem Arzneimittel und einer UAW besteht.

Die wissenschaftliche Basis zur Zulassung von Arzneimitteln umfasst unter anderem ein umfassendes Dossier zu nicht klinischen und klinischen Studien, einschließlich der Dokumentation der vorgeschriebenen Tierversuche, der Pharmakologie, Toxikologie, Unbedenklichkeit, Verträglichkeit und nicht zuletzt der Wirksamkeit. Darüber hinaus muss ein sogenannter Risiko-Management-Plan mit Darstellung der geplanten Maßnahmen der Risikoüberwachung und Risikominimierung entsprechend dem Risikoprofil zu jedem neuen Arzneimittel erstellt und mit den Behörden abgestimmt werden.

### RISIKOERFASSUNG UNERWÜNSCHTER ARZNEIMITTELWIRKUNGEN

Die Wirksamkeit eines Arzneimittels lässt sich in kontrollierten Studien, die zu einer Zulassung führen sollen, relativ gut definieren. Das mit einem Arzneimittel einhergehende Risiko ist hingegen meist nur unzureichend bekannt. Häufige Neben- und Wechselwirkungen von neuen und innovativen Medikamenten können zwar erkannt werden, aber seltene, unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) meist nicht vollständig beschrieben werden. Gründe hierfür liegen in der statistischen Aussagekraft und in der speziellen Patientenselektion im Rahmen klinischer Prüfungen, die nicht unbedingt repräsentativ für das zukünftig zu behandelnde Kollektiv sein müssen.

Die Einschränkungen bei klinischen Prüfungen – relativ kleine Anzahl von Patienten (im Durchschnitt 1.500; bei seltenen Erkrankungen teilweise nur 50-100), die nach bestimmten Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der jeweiligen klinischen Prüfung ausgewählt wurden – sind notwendig, damit bei allen Studienteilnehmern möglichst gleichartige Bedingungen in den klinischen Prüfungen

vorliegen, nur so können aus den Ergebnissen wissenschaftlich haltbare Schlussfolgerungen gezogen werden. Wollte man beispielsweise sehr seltene Nebenwirkungen schon zum Zeitpunkt der Zulassung erkennen, so wären hierzu klinische Prüfungen an sehr großen Patientengruppen über einen langen Zeitraum notwendig, was wiederum Zulassung und Anwendung von neuen, innovativen Arzneimitteln deutlich verzögern und verteuern würde. Seltene und sehr seltene Nebenwirkungen (< 1%) lassen sich statistisch kaum belegen und können deshalb auch keinen beziehungsweise nicht adäquat Eingang in die Fach- und Gebrauchsinformationen zum Zeitpunkt der Zulassung finden.

Deshalb kommt allen Aktivitäten nach erfolgter Marktzulassung, wie dem Erkennen und Verstehen von Arzneimittelrisiken, ihrer Bewertung und der Einleitung von Maßnahmen zu ihrer Minderung - der sogenannten Pharmakovigilanz - ein sehr hoher Stellenwert zu.

Tabelle 1: ►  
Studiengrößen zur Erfassung von UAW. Notwendige Studiengruppe, um einen zweifachen Anstieg einer UAW in der Verumgruppe bei einer kontrollierten oder Kohortenstudie erkennen zu können [1].

Häufigkeit der UAW in der Kontrollgruppe	Erforderliche Größe der mit dem Verum behandelten Gruppe
1/10	280
1/100	1.800
1/1.000	18.000
1/10.000	180.000
1/100.000	1,8 Mio

Der Gesetzgeber hat aus diesen Gründen den zuständigen Bundesoberbehörden, dem BfArM und dem PEI, mit dem § 62 des Arzneimittelgesetzes (AMG) unter anderem aufgetragen, im Rahmen ihrer jeweiligen Zuständigkeiten für die bestimmten Arzneimittelgruppen (vgl. §77 AMG) Verdachtsfälle unerwünschter Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Arzneimitteln zentral zu erfassen und auszuwerten [2].

### WICHTIGE BEGRIFFE IN DER PHARMAKOVIGILANZ

Nebenwirkung: Entsprechend der Weltgesundheitsbehörde (WHO) und der inhaltlich übereinstimmenden Definition in Artikel 1, Nr. 11 der Richtlinie 2001/83/EG wird die unerwünschte Arzneimittelwirkungen definiert als

*„Eine Reaktion auf das Arzneimittel, die schädlich und unbeabsichtigt ist und bei Dosierungen auftritt, wie sie normalerweise beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie von Krankheiten oder für die Wiederherstellung, Korrektur oder Änderung einer physiologischen Funktion verwendet werden.“ [3-4].*

Diese Definition ist unabhängig von den auslösenden Mechanismen (Allergien bzw. Überempfindlichkeiten, Wechselwirkungen, pharmakologische oder toxikologische Reaktionen) der unerwünschten Wirkung der Arzneimittel. Nicht eingeschlossen in diese Definition sind absichtliche Überdosierungen, zum Beispiel in suizidaler Absicht, und Applikations- und Medikationsfehler.

## REFERENZEN

1. Hasford J: Methoden zur Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen. In: Dölle W, Müller-Oerlinghausen B, Schwabe U. Grundlagen der Arzneimitteltherapie – Entwicklung, Beurteilung und Anwendung von Arzneimitteln. Mannheim; Wien; Zürich; 1986 Bibliographisches Institut.

2. siehe § 62 AMG „Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Art. 1 des Gesetzes vom 17. Juli 2009 (BGBl. I S. 1990) geändert worden ist.“

3. WHO Uppsala Monitoring Centre: The importance of pharmacovigilance. Safety Monitoring of medicinal products. Geneva: WHO, 2002.

4. Richtlinie 2001/83/EG ergänzt durch die Richtlinie 2004/27/EG des Europäischen Parlaments und des Rates

5. siehe 6. Bekanntmachung zur Anzeige von Nebenwirkungen und Arzneimittelmissbrauch nach §63b Abs. 1 bis 9 des Arzneimittelgesetzes (AMG) vom 19.01.2010

6. siehe 5. Bekanntmachung zur Anzeige von Nebenwirkungen und Arzneimittelmissbrauch nach §63b Abs. 1 bis 8 des Arzneimittelgesetzes (AMG) vom 05. Dezember 2007 (Anlage 16a zum Bundesanzeiger Nr.1 vom 30.01.2008)

7. siehe Vol. 9A of the Rules of Governing of Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products in Human Use, September 2008

8. Edwards IR, Aronson JK: Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet 2000; 356: 1255-1259

9. siehe Vol. 9A of the Rules of Governing of Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products in Human Use, September 2008

Unter dem in Deutschland eingeführten Begriff Nebenwirkung [ „side effect “] versteht man im allgemeinen Wortsinn alle Effekte eines Wirkstoffes, die von der Hauptwirkung abweichen, aber nicht notwendigerweise unerwünscht sein müssen. Im internationalen Sprachgebrauch wird der treffendere Begriff unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) [„adverse drug reaction“] verwendet, der aber alle unbeabsichtigten und schädlichen Effekte, die bei der sach- und bestimmungsgemäßen Anwendung eines Arzneimittels auftreten, bezeichnet. Beide Begriffe sind deshalb eigentlich inhaltlich nicht als deckungsgleich zu verstehen, obwohl sie sowohl im allgemeinen deutschen Sprachgebrauch, in der deutschen Fassung der Richtlinie 2001/83/EG als auch in der Definition des Arzneimittelgesetzes meist synonym verwendet werden. Ein bestimmungsgemäßer Gebrauch liegt nicht nur dann vor, wenn ein Arzneimittel in seinem zugelassenen Indikationsbereich eingesetzt wird, sondern kann auch dann vorliegen, wenn es entsprechend dem Stand der Medizin und Wissenschaft außerhalb seiner in der Zulassung definierten Anwendungsbedingungen (z.B. Indikation, Dosierung) verwendet wird.

Ein Verdachtsfall auf eine Nebenwirkung liegt vor, wenn die beim Patienten aufgetretene schädliche oder unbeabsichtigte Begleiterscheinung mit der Gabe eines oder mehrerer Arzneimittel im zeitlichen Zusammenhang steht und diese nicht plausibel auf andere Weise als durch die Arzneimittelgabe verursacht angesehen werden muss [5]. Ein Zusammenhang kann auch mit Hilfsstoffen des Arzneimittels vermutet werden.

Bei fast allen Arzneistoffen muss mit Nebenwirkungen, d.h. mit Wirkungen neben (=zusätzlich zu) der Hauptwirkung gerechnet werden.

Diese können je nach Art der Nebenwirkung und Lage des Falles als

- **erwünscht** oder **unerwünscht**
- **nicht schwerwiegend** oder **schwerwiegend**
- **vorhersehbar** oder **nicht vorhersehbar**
- **dosisabhängig** oder **nicht dosisabhängig**

interpretiert werden.

### Schwerwiegende Nebenwirkung

Nach dem Arzneimittelgesetz und entsprechend internationaler Standards wird eine Nebenwirkung als schwerwiegend bezeichnet, wenn sie entweder

- **tödlich** oder
- **lebensbedrohlich** verläuft,
- eine **Hospitalisierung** notwendig macht oder **verlängert**,
- **Dauerschäden, Behinderung** oder **Invalidität** entstehen lässt,
- in **kongenitalen Anomalien** oder **Geburtsschäden** resultiert [6-7].

Entsprechend internationaler Empfehlungen sollten auch solche Nebenwirkungen als schwerwiegend eingestuft werden, die nicht genau in eine der oben genannten Kategorien fallen, aber den Patienten erheblich beeinträchtigen können („medizinisch bedeutsame Nebenwirkungen“). Medizinisch bedeutsam sind Nebenwirkungen auch dann, wenn sie eine Behandlung oder medizinische Intervention zur Verhinderung eines Zustandes erfordern, der den oben genannten Kriterien einer „schwerwiegenden Nebenwirkung“ entspricht.

Eine Nebenwirkung ist demnach ein unerwünschtes Ereignis, bei dem ein Angehöriger eines Gesundheitsberufes einen Zusammenhang zwischen der aufgetretenen Nebenwirkung und einem oder



mehreren angewendeten Arzneimittel/n vermutet oder aber Anhaltspunkte, Hinweise oder Argumente vorliegen, die eine Beteiligung des/der Arzneimittel/s für das Auftreten der Nebenwirkung plausibel erscheinen lassen bzw. eine Beteiligung der/des angewendeten Arzneimittel/s daran angenommen wird.

▼ **Tabelle 2: Klassifizierung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (modifiziert nach [8])**

Reaktionstyp	„Eselsbrücke“	Kennzeichen	Beispiele	Therapie
A: dosisabhängig	(augmented)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• häufig</li> <li>• Verstärkung der erwünschten Wirkung bei gewöhnlichen therapeutischen Dosen</li> <li>• vorhersehbar niedrige Mortalität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotonie bei Antihypertonika</li> <li>• Hypoglykämie bei Insulin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosisreduktion</li> <li>• Behandlung evt. Überdosierungsfolgen</li> <li>• Begleitmedikation beachten</li> </ul>
B: dosisunabhängig	(bizarre)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• selten</li> <li>• kein Bezug zu einer pharmakologischen Wirkung</li> <li>• unvorhersehbar hohe Mortalität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• immunologische Reaktionen: Überempfindlichkeit ggü. Penicillin</li> <li>• Idiosynkratische Reaktionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• absetzen und nie mehr geben</li> </ul>
C: dosis- und zeitabhängig	(chronic)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• selten</li> <li>• Zusammenhang mit kumulativer Dosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypokaliämie bei Laxanzien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• absetzen oder reduzieren, ggf. Ausschleichen notwendig</li> </ul>
D: zeitabhängig	(delayed)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• selten</li> <li>• tritt einige Zeit nach der Anwendung auf gewöhnlich auch Dosisabhängigkeit gegeben</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teratogenität</li> <li>• Karzinogenität</li> <li>• Tardive Dysknesie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• oft nur geringe Möglichkeiten zur Intervention</li> </ul>
E: Reaktion nach Absetzen der Therapie	(end of use)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• selten</li> <li>• tritt gewöhnlich bald nach dem Absetzen auf</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opiatentzug</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• erneute Gabe und langsames Ausschleichen</li> </ul>
F: unerwarteter Misserfolg der Therapie*	(lack of efficacy)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• häufig</li> <li>• dosisabhängig</li> <li>• oft durch Interaktion</li> <li>• Resistenzentwicklung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Versagen von Kontrazeptiva, Antibiotika, Chemotherapeutika</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ggf. Dosierung erhöhen</li> <li>• Begleitmedikation beachten</li> <li>• Alternativtherapien erwägen</li> </ul>

\* Entsprechend Vol. 9a ist ein unerwarteter Misserfolg der Therapie nicht als eine Nebenwirkung im eigentlichen Sinne zu werten, sollte aber dennoch unter gewissen Bedingungen gemeldet werden. Für einen unerwarteten Misserfolg nach Vakzination gelten besondere Meldepflichtungen [9].

### FAZIT

Neue Erkenntnisse über die Sicherheit von Arzneimitteln können sich auch noch lange Zeit nach ihrer Zulassung ergeben und hängen von neuen Entwicklungen in der medizinischen Wissenschaft ab.

Das Arzneimittelgesetz der Bundesrepublik Deutschland sieht deshalb vor, dass nach der Zulassung eines Arzneimittels die Erfahrungen bei seiner Anwendung fortlaufend und systematisch gesammelt und ausgewertet werden. Dies bezieht sich auf alle in der Bundesrepublik Deutschland auf dem Markt befindlichen Fertigarzneimittel. Darin besteht die wichtigste Aufgabe der Abteilungen Pharmakovigilanz des BfArM und PEI. Sie müssen laufend über bekannt gewordene, mit der Anwendung der Arzneimittel verbundene Neben- und Wechselwirkungen informieren sowie dafür sorgen, dass Patienten, Ärzte und andere Beteiligte auf diese Risiken und gegebenenfalls auf Möglichkeiten zu ihrer Minderung hingewiesen werden. Wenn die Bewertung von Arzneimittelrisiken ergibt, dass der Zulassungsstatus von Arzneimitteln dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis angepasst werden muss, koordinieren die Abteilungen des BfArM und PEI notwendige Maßnahmen zur Gefahrenabwehr. Über derartige Veränderungen informieren sie die Angehörigen der Heilberufe, Patienten und andere Beteiligte.

## // Kardiotoxizität und Blutglukoseveränderungen durch Arzneimittelwirkungen an Kaliumkanälen //

ZÜNKLER  
(BFARM)

**Bestimmte Arzneimittel können über Änderungen der Offenwahrscheinlichkeit von Kalium(K<sup>+</sup>)-Kanälen sowohl erwünschte als auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen. Am Herzen können dadurch beispielsweise Rhythmusstörungen ausgelöst werden. Dieses arrhythmogene Potenzial hat in den letzten Jahren bei einigen Arzneimitteln zu einer veränderten Nutzen-Risiko-Beurteilung geführt. Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. Bernd Joachim Zünkler beschäftigt sich experimentell mit der Pharmakologie von K<sup>+</sup>-Kanälen des Herzens und der B-Zelle des Pankreas, um kardiotoxische und Blutglukose-verändernde Effekte von Arzneimitteln näher abzuklären.**

### HINTERGRUND

K<sup>+</sup>-Kanäle spielen eine zentrale Rolle für die Regulation von Zellfunktionen. K<sup>+</sup>-Kanäle sind makromolekulare Poren in der Plasmamembran und besitzen eine selektive Permeabilität für Kalium (K<sup>+</sup>). K<sup>+</sup>-Kanäle sind Tetramere aus vier porenbildenden Untereinheiten. Die beiden wichtigsten Untergruppen von K<sup>+</sup>-Kanälen sind spannungsabhängige und einwärts-gleichrichtende K<sup>+</sup>-Kanäle. Die spannungsabhängigen K<sup>+</sup>-Kanäle sind für die Repolarisation des Aktionspotentials verantwortlich. Ihre porenbildende Untereinheit besteht aus sechs -helikalen transmembranären Bereichen. Die einwärts-gleichrichtenden K<sup>+</sup>-Kanäle sind für die terminale Repolarisation des Aktionspotentials verantwortlich und determinieren das Ruhemembranpotential. Ihre porenbildende Untereinheit besteht aus zwei -helikalen transmembranären Bereichen. Zu den spannungsabhängigen K<sup>+</sup>-Kanälen gehört die schnelle Komponente des verzögerten, einwärts-gleichrichtenden K<sup>+</sup>-Auswärtsstroms der Herzzelle (rapid delayed rectifier, IKr), die durch hERG (human ether-à-go-go-related gene) kodiert wird. Dieser K<sup>+</sup>-Strom ist für die Repolarisation des Aktionspotentials der Herzzelle verantwortlich.

### ARRHYTHMOGENES POTENZIAL VON ARZNEIMITTELN

Eine Hemmung des IKr durch angeborene Mutationen oder durch Gabe von Arzneimitteln kann zu bestimmten Formen von Rhythmusstörungen der Herzkammern (Torsades de Pointes (TdP)-Arrhythmien) führen. Dieses arrhythmogene Potential hat in den letzten Jahren bei einigen Arzneimitteln zu einer veränderten Nutzen-Risiko-Beurteilung geführt, zum Beispiel bei dem Mittel gegen Harninkontinenz Terodilin, den Antihistaminika Terfenadin und Astemizol, dem Gastroprokinetikum Cisaprid, dem Antibiotikum Grepafloxacin, bestimmten Neuroleptika (z.B. Sertindol), dem Opioid Levacetylmethadol, dem Hustenmittel Clobutinol; für eine Zusammenstellung von Arzneimitteln, die TdP-Arrhythmien auslösen können, siehe [www.torsades.org](http://www.torsades.org)). Elektrophysiologische In-vitro-Untersuchungen an hERG-Kanälen spielen eine wichtige Rolle hinsichtlich der Abklärung des arrhythmogenen Potenzials bei der Entwicklung von Arzneimitteln, und zu diesem Thema wurden sowohl auf europäischer Ebene (CPMP/986, 1997) als auch weltweit (ICH S7B) Richtlinien erarbeitet. Die Eigenschaft, TdP-Arrhythmien auszulösen, scheint kein Klasseneffekt von Arzneimitteln zu sein: es gibt zum Beispiel sowohl bei den nicht sedierenden Antihistaminika als auch bei Fluorchinolon-Antibiotika Substanzen, die die hERG-Kanäle blockieren und somit TdP-Arrhythmien auslösen. Andererseits gibt es bei diesen Arzneimittelklassen auch Substanzen, die die hERG-Kanäle nicht blockieren und daher kein arrhythmogenes Potential zu haben scheinen.<sup>1</sup>

Das Gastroprokinetikum Cisaprid ist aufgrund seines torsadogenen Potenzials im Jahr 2001 vom Markt genommen worden. Mit Hilfe von elektrophysiologischen Techniken (Patch-clamp) verglichen

Mitarbeiter der Arbeitsgruppe die Wirkungen der Gastroprokinetika Domperidon und Metoclopramid auf hERG-Ströme und konnten zeigen, dass Metoclopramid diese Ströme mit einer ca. 100-fach niedrigeren Potenz im Vergleich zu Domperidon hemmt; diese Beobachtungen deuten auf ein niedrigeres kardiotoxisches Potential von Metoclopramid im Vergleich zu Domperidon hin.<sup>2-3</sup> Bestimmte Fluorchinolone können über eine Blockade von hERG-Strömen TdP-Arrhythmien auslösen. Aus dem Grund sind Grepafloxacin und Sparfloxacin nach Berichten von kardiotoxischen Wirkungen vom Markt genommen worden. In Kooperation mit Frau Prof. Holzgrave (Uni Würzburg) und Herrn Prof. Rustenbeck (TU Braunschweig) hat die Arbeitsgruppe von Prof. Züнкler Struktur-Wirkungs-Beziehungen für die Hemmung von hERG-Strömen durch Fluorchinolone näher charakterisiert.<sup>4</sup>

## REFERENZEN

1. Züнкler BJ: Human ether-a-go-go-related (HERG) gene and ATP-sensitive potassium channels as targets for adverse drug effects. *Pharmacol Ther.* 2006 Oct; 112(1):12-37
2. Claaßen S et al.: Comparison of the effects of metoclopramide and domperidone on HERG channels. *Pharmacology.* 2005 Apr; 74(1):31-36
3. Claaßen S et al.: Electrophysiological and fluorescence microscopy studies with HERG channel/EGFP fusion proteins. *J Membr Biol.* 2008 Mar; 222(1):31-41
4. Züнкler BJ et al.: Effects of fluoroquinolones on HERG channels and on pancreatic beta-cell ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels. *Toxicology.* 2006 Dec 7; 228(2-3):239-248
5. Züнкler BJ et al.: Fluorescence microscopy studies with a fluorescent glibenclamide derivative, a high-affinity blocker of pancreatic B-cell ATP-sensitive K<sup>+</sup> currents. *Biochem Pharmacol.* 2004 Apr 15; 67(8):1437-1444
6. Züнкler BJ et al.: Disopyramide block of K(ATP) channels is mediated by the pore-forming subunit. *Life Sci.* 2000 Mar; 66(17):PL 245-252
7. Züнкler BJ et al.: Mechanism of terfenadine block of ATP-sensitive K(+) channels. *Br J Pharmacol.* 2000 Aug; 130(7):1571-1574
8. Züнкler BJ et al.: Effects of lomefloxacin and norfloxacin on pancreatic beta-cell ATP-sensitive K(+) channels. *Life Sci.* 2003 Jun 13; 73(4):429-435
9. H Ghaly H et al.: The insulinotropic effect of fluoroquinolones. *Biochem Pharmacol.* 2009 Mar 15; 77(6):1040-1052

## BEDEUTUNG DES KATP-KANALS BEI MANGELDURCHBLUTUNG

Während unter physiologischen Bedingungen hERG-Kanäle die für die Repolarisation des Herzens wichtigsten K<sup>+</sup>-Kanäle sind, scheinen bei einer Mangeldurchblutung des Herzens ATP-empfindliche K<sup>+</sup>-Kanäle (KATP-Kanäle) eine zentrale Rolle zu spielen. Bei verminderter Durchblutung des Herzens verursacht die Aktivierung dieser KATP-Kanäle eine Verkürzung der Aktionspotentialdauer der Herzmuskelzelle. Dieses kann einerseits kardioprotektiv über eine Hemmung der Kontraktilität und andererseits kardiotoxisch über eine Auslösung von kreisenden Erregungen in den Herzkammern wirken.

In der B-Zelle der Langerhansschen Insel reguliert die Offenwahrscheinlichkeit der KATP-Kanäle die Freisetzung von Insulin. Der KATP-Kanal ist ein Oktamer und besteht aus vier Sulfonylharnstoffrezeptoren (SUR), die eine regulatorische Rolle spielen, und aus vier einwärts-gleichrichtenden K<sup>+</sup>-Kanal-Untereinheiten (Kir6.0), die die K<sup>+</sup>-leitende Pore bilden. Sowohl im Herzen als auch im Pankreas wird die porenbildende Untereinheit des KATP-Kanals aus Kir6.2-Untereinheiten gebildet<sup>1</sup>. Sulfonylharnstoffe hemmen die Offenwahrscheinlichkeit der KATP-Kanäle in den B-Zellen über eine Bindung an Sulfonylharnstoffrezeptoren und werden als orale Antidiabetika für die Therapie des Diabetes mellitus Typ II eingesetzt.

Arzneistoffe, die die Offenwahrscheinlichkeit der KATP-Kanäle in den B-Zellen des Pankreas beeinflussen, könnten darüber hypoglykämische Effekte auslösen. Aus diesem Grund charakterisierten die Bonner Forscher mit Hilfe fluoreszenzmikroskopischer Techniken wie konfokale Lasermikroskopie und Fluoreszenz-Korrelations-Spektroskopie die Bindungsstelle eines Fluoreszenz-markierten Sulfonylharnstoff-Derivates an einer Insulin-sezernierenden Tumorzelllinie (RINm5F)<sup>5</sup>. Die Wissenschaftler konnten mit Hilfe von elektrophysiologischen Techniken (Patch-clamp) zeigen, dass das Klasse IA-Antiarrhythmikum Disopyramid<sup>6</sup>, das nicht sedierende Antihistaminikum Terfenadin<sup>7</sup> und das Antibiotikum Lomefloxacin<sup>4, 8-9</sup> die Offenwahrscheinlichkeit von KATP-Kanälen über eine Bindung an die porenbildende Untereinheit (Kir6.2) herabsetzen. Da diese Wirkungen im oberen Bereich therapeutischer freier Plasmakonzentrationen von Disopyramid und Lomefloxacin auftreten, könnten die unerwünschten hypoglykämischen Wirkungen dieser Substanzen durch eine Hemmung der Offenwahrscheinlichkeit von KATP-Kanälen über eine Bindung an die porenbildende Untereinheit (Kir6.2) erklärt werden. Für den kardialen KATP-Kanal ist bisher nicht geklärt, ob und unter welchen Bedingungen die Hemmung der porenbildenden Kir6.2-Untereinheit kardiotoxische oder kardioprotektive Wirkungen hat. Diese Frage steht im Mittelpunkt weiterer Untersuchungen.

## RISIKOINFORMATIONEN IN KÜRZE

- |                   |  |                            |
|-------------------|--|----------------------------|
| <b>22.03.2010</b> | <b>INFORMATIONEN ZUM LEBENDVIRUSIMPFSTOFF ROTARIX®</b><br>Im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen wurden im Lebendvirusimpfstoff Rotarix der Firma GlaxoSmithKline Biologicals Kontaminationen mit der Erbinformation (DNA) des Porcinen Circovirus 1 (PCV-1) festgestellt.  | <b>LINK</b><br>ZUM BEITRAG |
| <b>18.03.2010</b> | <b>TAMOXIFEN: WECHSELWIRKUNG MIT SSRIS (SEROTONIN-WIEDERAUFNAHMEHEMMER)</b><br>In einer kanadischen Kohortenstudie wurde gezeigt, dass der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Paroxetin die Wirkung von Tamoxifen in der Hormonbehandlung eines Mammakarzinoms herabsetzen kann (BMJ 2010;340:c693). Bei gleichzeitiger Verabreichung von Tamoxifen und Paroxetin ergab sich eine Erhöhung der Brustkrebssterblichkeit. | <b>LINK</b><br>ZUM BEITRAG |
| <b>15.03.2010</b> | <b>ROTE-HAND-BRIEF ZU REGRANEX® (WIRKSTOFF: BECAPLERMIN): ERWEITERUNG DER BESTEHENDEN KONTRAINDIKATIONEN</b><br>Kontraindikation für Regranex® (Wirkstoff: Becaplermin) bei Patienten mit malignen Erkrankungen.   | <b>LINK</b><br>ZUM BEITRAG |
| <b>12.03.2010</b> | <b>ROTE-HAND-BRIEF ZU ACLASTA®(WIRKSTOFF: ZOLEDRONSÄURE): BERICHTE ÜBER NIERENFUNKTIONSTÖRUNGEN UND NIERENVERSAGEN</b><br>Ergänzende Sicherheitsinformationen zu Berichten über Nierenfunktionsstörung und Nierenversagen unter Aclasta®.  | <b>LINK</b><br>ZUM BEITRAG |
| <b>18.02.2010</b> | <b>ROTE-HAND-BRIEF ZU TYSABRI® (WIRKSTOFF: NATALIZUMAB)</b><br>Biogen Idec GmbH informiert über den Anstieg des Risikos für eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) unter Therapie mit Natalizumab mit zunehmender Behandlungsdauer und weist auf aktualisierte Empfehlungen an die medizinischen Fachkreise hin.   | <b>LINK</b><br>ZUM BEITRAG |
| <b>08.02.2010</b> | <b>INFO-BRIEF ZU PROTOPIC® (WIRKSTOFF: TACROLIMUS): EMPFEHLUNGEN ZUR KONTROLLE DER ERHALTUNGSTHERAPIE</b><br>Wichtiger Hinweis zur Sicherheit von Protopic® Salbe (enthält 0,03 % oder 0,1 % Tacrolimus) und Empfehlungen zur Kontrolle der Erhaltungstherapie.  | <b>LINK</b><br>ZUM BEITRAG |
| <b>01.02.2010</b> | <b>INFO-BRIEF ZU KEPBRA® (WIRKSTOFF: LEVETIRACETAM): GEÄNDERTE DOSIERUNGSANLEITUNG</b><br>Geänderte Dosierungsanleitung zur Anwendung bei Kindern und Erwachsenen gültig.  | <b>LINK</b><br>ZUM BEITRAG |

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

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

PEI: [www.pei.de](http://www.pei.de) --> Ärzte und Apotheker