

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 1 | März 2016

ARZNEIMITTEL IM BLICK	Neue Daten zum Risiko von Ovarialkarzinomen bei menopausaler Hormontherapie	03
	Aktualisierte Empfehlungen zur Minimierung des Risikos einer PML unter Tysabri®-Behandlung	11
PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT	Ergänzende risikorelevante Informationen zu Arzneimitteln veröffentlicht: Zusammenfassungen von Risikomanagementplänen auf PharmNet.Bund	21
FORSCHUNG	EURD-Liste – Was und wofür ist das?	27
NEUES IN KÜRZE	Immunmodulatorische Wirkung von Outer Membrane Vesicles – Stand der Forschung und Implikationen für die Arzneimittelsicherheit	30
AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN	Meldungen aus BfArM und PEI	35
	Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	36

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

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

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

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

ZIEL

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

MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

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



IMPRESSUM

HERAUSGEBER

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

REDAKTION

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

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

LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

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

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

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

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

NACHDRUCK

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

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

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

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

AUFFORDERUNG ZUR MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN UNERWÜNSCHTER ARZNEIMITTELWIRKUNGEN ODER IMPFKOMPLIKATIONEN

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

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

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

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

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

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

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

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

MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

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

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

// Neue Daten zum Risiko von Ovarialkarzinomen bei menopausaler Hormontherapie //

V. STRASSMANN

S. BECKER

(BfArM)

Die menopausale Hormontherapie kann typische klimakterische Beschwerden lindern, sie ist jedoch mit Risiken wie koronarer Herzerkrankung, ischämischen Schlaganfällen, venösen Thromboembolien, Brustkrebs und Ovarialkarzinom verbunden. Sie sollte daher nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Im Jahr 2015 wurden neue Daten zum Risiko des Auftretens von Ovarialkarzinomen nach menopausaler Hormontherapie veröffentlicht. Demnach zeigt sich ein höheres relatives Risiko für das Auftreten von Ovarialkarzinomen bereits innerhalb der ersten fünf Jahre der Anwendung, welches nach dem Absetzen der Therapie wieder abnimmt. Zudem weisen die neuen Ergebnisse darauf hin, dass dieses Risiko sowohl für rein östrogenhaltige als auch für Östrogen-Progestagen-Kombinationspräparate besteht. Auf Grund des seltenen Auftretens von Ovarialkarzinomen ist das absolute Risiko unter Anwendung von Hormontherapie jedoch gering. Nach Beratungen im PRAC wurden auf europäischer Ebene entsprechende Aktualisierungen der Texte der Fach- und Gebrauchsinformationen für menopausale Hormontherapie empfohlen.

HINTERGRUND

Wechseljahre und Menopause stellen physiologische Prozesse dar, die an sich keiner Therapie bedürfen.¹ Hormonelle Veränderungen während der Menopause können mit klimakterischen Beschwerden wie Hitzewallungen oder urogenitalen Störungen verbunden sein. Solche Beschwerden bedürfen nicht notwendigerweise einer Behandlung, sie können aber durch hormonelle Therapie mit Östrogenen oder Östrogen-Gestagen-Kombinationen (z. B. Estradiol, konjugierte Östrogene) reduziert werden. Da die hormonelle Therapie (HT) mit Risiken verbunden ist, sollte eine Behandlung nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung bei entsprechender Schwere der Beschwerden und nach Aufklärung der betroffenen Frauen über mögliche Risiken erfolgen. Die Notwendigkeit der Behandlung sollte regelmäßig und wenigstens jährlich überprüft werden.²

Nach Bekanntwerden der Ergebnisse der WHI-Studie (Women's Health Initiative) im Jahr 2001, die als randomisierte kontrollierte Studie mögliche Risiken der HT zeigte, ist die Häufigkeit der Verordnung dieser Therapie in Deutschland stark zurückgegangen.³ Schätzungen zufolge wurden im Jahr 2001 noch jeder zweiten bis dritten Frau im Alter zwischen 50 und 70 Jahren Arzneimittel zur Hormontherapie verordnet, während im Jahr 2009 nur noch jede fünfte bis sechste Frau mit HT behandelt wurde.⁴

Die Therapie mit Östrogen-Mono- und Östrogen-Progestagen-Kombinationspräparaten ist mit einer leichten Erhöhung des relativen Risikos für Ovarialkarzinom assoziiert. Die zugrunde liegenden Daten für das Risiko von Ovarialkarzinomen werden in diesem Artikel näher dargestellt und diskutiert.

RISIKEN DER HORMONTHERAPIE

Neben dem Risiko des Ovarialkarzinoms, welches in der in diesem Artikel vorgestellten neuen Metaanalyse näher untersucht wurde, geht die HT mit anderen bekannten höheren Risiken wie koronaren Herzerkrankungen, ischämischen Schlaganfällen, venösen Thromboembolien und Brustkrebs einher.

Koronare Herzerkrankung

Es gibt keine Daten aus kontrollierten randomisierten Studien, die eine protektive Wirkung der Gabe von Östrogen-Progestagen-Kombinationen auf das Auftreten von Herzinfarkten zeigen. Das relative Risiko des Auftretens koronarer Herzerkrankungen ist unter der Gabe von Östrogen-Progestagen-Kombinationen leicht erhöht. Da das Grundrisiko einer koronaren Herzerkrankung stark vom Alter abhängig ist, ist die absolute Zahl der zusätzlichen Fälle koronarer Herzerkrankungen unter Einnahme von HT bei gesunden Frauen kurz nach Eintritt der Menopause gering, steigert sich jedoch mit zunehmendem Alter. Klinische Studien bei hysterektomierten Frauen fanden kein erhöhtes Risiko für Herzerkrankungen unter alleiniger Östrogengabe.²

Ischämischer Schlaganfall

Die Gabe von kombinierten Östrogenen und Progestagenen und die alleinige Gabe von Östrogenen sind mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten relativen Risiko des Auftretens von ischämischen Schlaganfällen assoziiert. Da das Grundrisiko für ischämische Schlaganfälle altersabhängig ist, steigt das Gesamtrisiko für Schlaganfälle bei den Anwenderinnen mit zunehmendem Alter. Basierend auf Daten der WHI-Studie wäre bei einer angenommenen Grundinzidenz von acht ischämischen Schlaganfällen pro 1.000 Frauen im Alter von 50 bis 59 Jahren über einen Zeitraum von fünf Jahren bei HT-Anwendung mit etwa drei zusätzlichen Fällen pro 1.000 Anwenderinnen über den gleichen Zeitraum zu rechnen.²

Venöse Thromboembolien

Eine Hormontherapie mit Östrogen-Progestagen-Kombinationspräparaten und östrogenhaltigen Monopräparaten steigert das relative Risiko für das Auftreten von venösen Thromboembolien um das 1,3- bis Dreifache. Dabei ist das Auftreten innerhalb des ersten Jahres der Therapie wahrscheinlicher. Werden die Daten der WHI-Studien zugrunde gelegt, ist bei 50- bis 59-jährigen hysterektomierten Anwenderinnen von oralen Östrogen-Monopräparaten bei einem relativen Risiko von 1,2 mit einem zusätzlichen Fall pro 1.000 Anwenderinnen über einen Zeitraum von fünf Jahren zu rechnen. Hierbei wird eine Grundinzidenz von sieben Fällen pro 1.000 Frauen über einen Zeitraum von fünf Jahren angenommen. Bei 50- bis 59-jährigen Anwenderinnen von oralen Östrogen-Progestagen-Kombinationspräparaten liegt bei einem relativen Risiko von 2,3 die Anzahl der zusätzlichen Fälle venöser Thromboembolien bei fünf pro 1.000 Anwenderinnen über einen Zeitraum von fünf Jahren, während das Basisrisiko im entsprechenden Alter bei vier Fällen pro 1.000 Frauen über einen Zeitraum von fünf Jahren liegt.²

Brustkrebs

Bei Frauen, die Östrogen-Progestagen-Kombinationspräparate für mehr als fünf Jahre angewendet haben, wurde ein bis zu zweifach erhöhtes relatives Risiko für Brustkrebs beobachtet. Das Risiko ist dabei abhängig von der Dauer der Einnahme. Daten der WHI-Studie und anderer epidemiologischer Studien zeigten eine Erhöhung des Brustkrebsrisikos nach einer Anwendungsdauer von etwa drei Jahren. Das Risiko für Brustkrebs ist bei Frauen, die eine Östrogen-Monotherapie anwenden, substanziell geringer als bei Anwenderinnen von kombinierten Östrogen-Progestagen-haltigen Mitteln.^{2,5}

Das zusätzliche Risiko für das Auftreten von Brustkrebs verringert sich nach dem Absetzen der Therapie und fällt etwa fünf Jahre nach dem Stopp der Anwendung auf das Basisrisiko zurück.

Bei einem Grundrisiko von neun bis zwölf Fällen von Brustkrebs pro 1.000 Frauen im Alter von 50 bis 65 Jahren über einen Zeitraum von fünf Jahren kann die Anzahl der zusätzlichen Fälle bei einem relativen Risiko von 1,7 bei kombinierten Östrogen-Progestagen-Kombinationspräparaten auf etwa sechs pro 1.000 Anwenderinnen über einen Zeitraum von fünf Jahren geschätzt werden. Die Anzahl der

zusätzlichen Fälle bei Östrogen-Monopräparaten liegt bei einem relativen Risiko von 1,2 bei zwei Fällen pro 1.000 Anwenderinnen über einen Zeitraum von fünf Jahren.²

Endometriumkarzinom

Die Anwendung von Östrogen-Monopräparaten erhöht das Risiko für Endometriumkarzinom um das Dreifache nach fünfjährigem Gebrauch und um das Neunfache nach zehnjährigem Gebrauch. Daher wird bei Frauen mit vorhandener Gebärmutter in der Regel eine kontinuierliche kombinierte oder sequenzielle Östrogen-/Gestagengabe empfohlen, welche das Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms reduziert.²

Ovarialkarzinom

Ovarialkarzinome sind seltener als Brustkrebs. Die Anwendung von Östrogen-Monotherapie und Östrogen-Progestagen-Kombinationstherapie ist mit einer leichten Erhöhung des relativen Risikos für Ovarialkarzinom assoziiert. Bei einer Grundinzidenz von zwei Fällen pro 2.000 Frauen im Alter von 50 bis 54 Jahren über einen Zeitraum von fünf Jahren ist bei einem relativen Risiko von 1,4 mit etwa einem zusätzlichen Fall von Ovarialkarzinom bei Anwendung einer HT über einen Zeitraum von fünf Jahren zu rechnen.² Die zugrunde liegenden Daten für diese Angaben zum Risiko von Ovarialkarzinomen und insbesondere neue Daten einer Metaanalyse dazu werden im Folgenden näher dargestellt und diskutiert.

CORE-SMPC/PL – KERNAUSSAGEN DER FACH- UND GEBRAUCHSINFORMATION

Wichtige Informationen zu Anwendung und Risiken der menopausalen Hormontherapie werden auf europäischer Ebene seit dem Jahr 2000 in einer sogenannten Core-SmPC/PL (SmPC: Summary of Product Characteristics – Fachinformation, PL: Package Leaflet – Gebrauchsinformation) zusammengefasst.^{2,5} Diese Core-SmPC/PL wurde regelmäßig aktualisiert, nachdem in den letzten Jahren wichtige Studiendaten zur Anwendung der HT publiziert worden waren, die eine Anpassung an den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand erforderlich machten. Die jüngste Änderung der Core-SmPC/PL fand im Dezember 2015 statt, nachdem das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Daten einer neuen Metaanalyse zum Risiko des Auftretens von Ovarialkarzinom im Rahmen eines Signalverfahrens näher evaluiert hat.⁶

BERATUNGEN IM PRAC ZU DATEN EINER NEUEN STUDIE ZUM RISIKO DES OVARIALKARZINOMS UNTER MENOPAUSALER HORMONTHERAPIE

Im Februar 2015 wurden neue Ergebnisse einer Metaanalyse zum Risiko von Ovarialkarzinomen unter menopausaler HT publiziert.⁷ Die Publikation führte zur Einleitung eines Signalverfahrens im PRAC. Auf seiner April-Sitzung im Jahr 2015 beschloss der PRAC, dass diese Studie und ggf. die Notwendigkeit der Änderung von Fach- und Gebrauchsinformationen basierend auf den Studienergebnissen näher bewertet werden sollen.⁸ Die Niederlande übernahmen die Rapporteurschaft für die Beurteilung der Studie und ihrer Ergebnisse. Diese Bewertungen wurden im Juni 2015 im PRAC vorgestellt und diskutiert.⁹ Es wurde beschlossen, dass einige Aspekte der Metaanalyse weiter zu klären seien, bevor die betroffenen Fachinformationen aktualisiert werden sollten. Nach Rückfragen an die Studiengruppe, weiteren Diskussionen und der Erörterung eingegangener Stellungnahmen beschloss der PRAC im Dezember 2015, dass die Core-SmPC/PL für Arzneimittel zur menopausalen HT an den aktualisierten wissenschaftlichen Kenntnisstand angepasst werden sollte.^{10,11} Der PRAC empfahl daraufhin Änderungen der entsprechenden Hinweise zum Risiko für Ovarialkarzinom (siehe Kasten Seite 6).

Empfohlene neue Texte für die Fachinformationen zum Risiko von Ovarialkarzinomen unter menopausaler Hormonersatztherapie¹²

Abschnitt 4.4: Warnhinweise

Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs.

Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Metaanalyse lassen auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen schließen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Monoarzneimittel oder kombinierte Estrogen-Gestagen-Arzneimittel anwenden, das sich innerhalb von fünf Anwendungsjahren zeigt und nach Beendigung der Behandlung im Laufe der Zeit abnimmt.

Einige weitere Studien, einschließlich der WHI-Studie, deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Anwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen

Ovarialkarzinomrisiko

Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln oder kombinierten Estrogen-Gestagen-Arzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Risiko verbunden, dass ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Aus einer Meta-Analyse von 52 epidemiologischen Studien geht ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko für Frauen hervor, die zurzeit HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die HRT nie angewendet haben (RR 1,43, 95% CI 1,31–1,56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HRT fünf Jahre lang anwenden, tritt ein zusätzlicher Fall pro 2000 Anwenderinnen auf. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa zwei Fälle von Ovarialkarzinom pro 2000 Frauen diagnostiziert.

DISKUSSION DER NEUEN DATEN ZUM RISIKO DES AUFTRETENS VON OVARIALKARZINOMEN

Im Rahmen der neuen publizierten Studie wurden alle seit 1998 verfügbaren Studien ausgewertet, die bestimmte Basisinformationen enthielten, nach dem Jahr 2006 beendet worden waren und wenigstens 200 Fälle von Ovarialkarzinom beobachtet hatten.⁷ Zum Stichtag im Januar 2013 konnten 58 Studien identifiziert werden, von denen 52 Studien in die geplante Metaanalyse eingeschlossen wurden. Aus diesen Studien wurden Fälle mit Ovarialkarzinom eingeschlossen, die jeweiligen Kontrollen waren postmenopausale Frauen ohne Ovarialkarzinom oder mit vorheriger Oophorektomie. Den Fällen aus prospektiven Studien wurden bis zu vier Kontrollen zufällig zugeordnet. Von 51 der 52 Studien wurden individuelle Daten zentral mit Fall-Kontroll-Vergleichen analysiert, für die verbleibende Studie konnten nur tabellarische Auswertungen berücksichtigt werden. Die zuletzt eingenommene HT wurde als Östrogen-Therapie oder Östrogen-Progestagen-Kombinationstherapie klassifiziert. Die Daten wurden mittels Poisson-Regression im Vergleich zu Nichtanwenderinnen ausgewertet und die resultierenden Odds Ratios als relative Risiken beschrieben. In den prospektiven Studien wurde die Nachverfolgung vier Jahre nach dem letzten dokumentierten Gebrauch einer HT zensiert, um möglichen Änderungen der Hormontherapie Rechnung zu tragen. Bei dieser Zensierung wurde bezüglich Dauer und Informationen zur eingenommenen Medikation angenommen, dass die zuletzt dokumentierte Medikation weiter fort-

gesetzt worden war (für die Dauer der Behandlung wurde dabei also angenommen, dass Frauen, die bei ihrer letzten Befragung angegeben hatten, HT anzuwenden, diese auch weiter anwenden, soweit keine anderen Informationen vorlagen). Sensitivitätsanalysen untersuchten andere kürzere Zeitpunkte der Zensierung mit Grenzen bis zu einem Jahr, zeigten aber keine unterschiedlichen Ergebnisse, wodurch eine größere Verzerrung der Studienergebnisse durch die Art der Zensierung ausgeschlossen werden kann. Alle Analysen wurden stratifiziert nach Studie, Studienzentrum, Alter, Body-Mass-Index (BMI), Parität (Anzahl der Geburten), ehemaligem Gebrauch von oralen Kontrazeptiva und Alter bei Menopause ausgewertet. Weitere Sensitivitätsanalysen für andere mögliche Confounder wurden ebenfalls durchgeführt. Die Hauptanalysen wurden jeweils für die prospektiven Studien durchgeführt, die Ergebnisse der retrospektiven Studien wurden aber im Rahmen von Sensitivitätsanalysen weiter analysiert. Die Autoren geben in der Publikation sowohl die Ergebnisse für die methodisch zuverlässigeren prospektiven Studien als auch für die Kombination von prospektiven und retrospektiven Studien an.

Insgesamt wurden 21.488 Fälle von Ovarialkarzinomen aus 17 prospektiven und 35 retrospektiven Studien in die Analysen eingeschlossen. Die prospektiven Studien machten mit 12.110 Fällen mehr als die Hälfte der Gesamtfälle aus. Das mittlere Diagnosejahr der Fälle lag im Jahr 2001 und 55 Prozent der Fälle hatten eine HT über eine mediane Dauer von sechs Jahren (Interquartilenabstand 2–10)

Tabelle 1: Relatives Risiko des Auftretens von Ovarialkarzinom abhängig von der Anwendungsdauer bei aktuellen und ehemaligen Anwenderinnen von menopausaler Hormontherapie

Quelle: modifiziert nach⁷

Hormontherapie (HT)	Mediane Einnahmedauer in Jahren (prospektive Studien/ alle Studien)	Anzahl Fälle (prospektive Studien/ alle Studien)	Prospektive Studien	Alle Studien
			relatives Risiko (95 %-Konfidenzintervall)	
Nichtanwenderinnen		5.429/10.571	1,00 (0,96–1,04)	1,00 (0,97–1,03)
aktuelle Anwendung von HT				
Anwendungsdauer <5 Jahre	3/2	571/897	1,43 (1,31–1,56)	1,27 (1,18–1,37)
Anwendungsdauer ≥5 Jahre	10/10	1.798/2.311	1,41 (1,34–1,49)	1,34 (1,28–1,41)
vergangene Anwendung, < 5 Jahre seit letztem Gebrauch				
Anwendungsdauer <5 Jahre	1/1	158/458	1,17 (0,98–1,38)	1,11 (0,99–1,24)
Anwendungsdauer ≥5 Jahre	10/10	224/623	1,29 (1,11–1,49)	1,25 (1,13–1,39)
vergangene Anwendung, ≥5 Jahre seit letztem Gebrauch				
Anwendungsdauer <5 Jahre	1/1	940/1.453	0,94 (0,88–1,02)	0,97 (0,91–1,03)
Anwendungsdauer ≥5 Jahre	10/10	728/889	1,10 (1,01–1,20)	1,11 (1,03–1,20)

angewendet. Demgegenüber hatten in den retrospektiven Studien nur 29 Prozent (2.702) der Frauen eine HT über eine mediane Zeitdauer von vier Jahren (Interquartilenabstand 1–10) angewendet. In den retrospektiven Studien lag das mittlere Diagnosejahr der Fälle im Jahr 1992.

Das Risiko für Ovarialkarzinom war unter den Anwenderinnen von HT signifikant höher als bei den Nichtanwenderinnen (relatives Risiko [RR] 1,20; 95 %-KI: 1,15–1,26 für prospektive Studien; RR 1,15; 95 %-KI: 1,10–1,19 für alle Studien). Das Risiko hing dabei stark vom Zeitpunkt der letzten Anwendung ab. In den prospektiven Studien war das Risiko bei den aktuellen Anwenderinnen am höchsten (RR 1,41; 95 %-KI: 1,32–1,50). Dabei zeigte sich ein erhöhtes Risiko sowohl bei Frauen, die eine HT über weniger als fünf Jahre (mediane Einnahmedauer drei Jahre, RR 1,43; 95 %-KI: 1,31–1,56), als auch bei Frauen, die eine HT über mehr als fünf Jahre angewendet hatten (Tabelle 1). Bei ehemaligen Anwenderinnen war das Risiko innerhalb der ersten fünf Jahre nach Beendigung der Anwendung in den prospektiven Studien ebenfalls noch signifikant erhöht (RR 1,23; 95 %-KI: 1,09–1,37). Das Risiko für das Auftreten von Ovarialkarzinom nahm ab, je länger die Anwendung zurücklag, obwohl Frauen, die eine HT für mindestens fünf Jahre angewendet hatten, nach Beendigung der Therapie für mehr als fünf Jahre weiterhin ein erhöhtes, wenn auch geringeres Risiko aufwiesen (RR 1,10; 95 %-KI: 1,01–1,20).

Die Daten der Metaanalyse liefern Hinweise, dass bereits während einer fünfjährigen Einnahme ein erhöhtes Risiko für Ovarialkarzinom bestehen kann und nicht erst nach fünfjähriger Einnahme, wie es bisher basierend auf den Daten der Million Women Study (MWS) angenommen wurde.¹³ Die MWS stellt eine der größten epidemiologischen Studien zur HT dar, die auch in die neu veröffentlichte Metaanalyse eingeschlossen wurde. In der MWS wurde ein signifikant erhöhtes Risiko erst nach fünfjähriger Einnahme beobachtet. Die Autoren der neuen Metaanalyse, unter anderem die Studienleiterin der MWS-Studie, weisen in der Korrespondenz zu ihrer Veröffentlichung darauf hin, dass aufgrund mittlerweile angesamelter zusätzlicher Daten der MWS, die in dieser Metaanalyse berücksichtigt wurden, die 2007 publizierten Ergebnisse der MWS durch die der neuen Metaanalyse ersetzt beziehungsweise aufgehoben werden. So konnten gegenüber der vorherigen Publikation zur MWS aus dem Jahr 2007 zum Beispiel zusätzliche Fälle aufgrund längerer Nachverfolgung berücksichtigt werden.¹⁴

Tabelle 2: Relatives Risiko für Ovarialkarzinom bei aktuellen und ehemaligen Anwenderinnen im Vergleich zu Nichtanwenderinnen nach Studiendesign und Art der zuletzt verwendeten Hormontherapie

Quelle: modifiziert nach⁷

Studienart/ Art der Hormontherapie	Anzahl der exponierten Fälle	Relatives Risiko (95 %-Konfidenzintervall)
prospektive Studien		
Östrogen-Therapie	1.130	1,37 (1,26–1,50)
Östrogen-Progestagen-Therapie	1.167	1,37 (1,26–1,48)
retrospektive Studien		
Östrogen-Therapie	742	1,21 (1,07–1,37)
Östrogen-Progestagen-Therapie	498	0,96 (0,83–1,10)
alle Studien		
Östrogen-Therapie	1.872	1,32 (1,23–1,41)
Östrogen-Progestagen-Therapie	1.665	1,25 (1,16–1,34)

Die in der Metaanalyse untersuchten prospektiven Studien zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Europa und Nordamerika; jedoch gab es Unterschiede bezüglich der ermittelten Risiken zwischen prospektiven und retrospektiven Studien (RR 1,37; 95 %-KI: 1,27–1,48 in prospektiven Studien versus RR 1,04; 95 %-KI: 0,93–1,16 in retrospektiven Studien). Diese Differenz ist vor allem auf ein nicht beobachtetes Risiko in den retrospektiven nordamerikanischen Studien zurückzuführen, bei denen jedoch ein Bias nicht ausgeschlossen werden kann und bei denen das mittlere Jahr der Diagnose mit dem Jahr 1990 weiter zurückliegt.

Bei aktuellen und ehemaligen Anwenderinnen war das Risiko für Ovarialkarzinom sowohl für Östrogen-Monopräparate als auch für Östrogen-Progestagen-Kombinationen signifikant erhöht (Tabelle 2). Frühere Aussagen, dass abhängig von der Art des angewendeten Hormons (Östrogen-Monotherapie versus Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie) Risiken für die Entwicklung von Ovarialkarzinomen unterschiedlich sind, wurden in dieser umfassenden Datenauswertung nicht bestätigt.

Die Autoren berechneten basierend auf den ermittelten relativen Risiken und Daten zur Inzidenz von Ovarialkarzinomen in Großbritannien das zusätzliche Risiko für Ovarialkarzinom für einen Gesamtzeitraum von 15 Jahren nach fünfjähriger Einnahme einer HT bei Beginn der Einnahme im Alter von 50 Jahren und in den nachfolgenden zehn Jahren nach Absetzen der Therapie. Dabei ermittelten sie innerhalb der fünfjährigen Einnahme ein zusätzliches Risiko von 0,5 Fällen pro 1.000 Anwenderinnen, in den nachfolgenden fünf Jahren nach Absetzen ein zusätzliches Risiko von 0,4 Fällen pro 1.000 Anwenderinnen und in der wiederum nachfolgenden fünfjährigen Zeitperiode zehn Jahre nach dem Absetzen der Therapie 0,1 zusätzliche Fälle pro 1.000 Anwenderinnen. Insgesamt berechnet sich so ein zusätzliches Risiko von einem Fall pro 1.000 Anwenderinnen für einen Gesamtzeitraum von 15 Jahren.

EMPFOHLENE ÄNDERUNGEN DER CORE-SMPC/PL

Der PRAC diskutierte die Ergebnisse der Studie und kam zu dem Schluss, dass die vorliegenden Ergebnisse hinreichend robust sind, um entsprechende Änderungen der Produktinformationen für Arzneimittel zur menopausalen HT zu empfehlen.

Die Informationen zum Risiko für Ovarialkarzinom unter HT basierten bis zu den hier dargestellten empfohlenen Änderungen vor allem auf den Daten der MWS und den Ergebnissen der WHI-Studie.^{3, 13} Die Ergebnisse der MWS zeigten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Ovarialkarzinomen unter HT nach Anwendung von mindestens fünf Jahren (RR für das Auftreten von Ovarialkarzinom unter aktueller Therapie 1,20; 95 %-KI: 1,09–1,32). In der placebokontrollierten WHI-Studie zeigte sich kein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten von Ovarialkarzinom unter Anwenderinnen kombinierter HT (RR 1,57; 95 %-KI: 0,77–3,24). Diese Informationen waren bisher in den Texten der Core-SmPC/PL enthalten.¹⁴ Bisherige Daten zum Einfluss der Dauer der Anwendung sind nun basierend auf der hier vorgestellten größeren Metaanalyse, die auf neueren Daten mit längerer Beobachtungszeit beruhen, nicht mehr aktuell und wurden entsprechend geändert (siehe Kasten Seite 6).

Neben zusätzlichen Informationen zu den vorliegenden Studienergebnissen, insbesondere zum Einfluss der Dauer und der Art der HT, wurden die Texte auch bezüglich der resultierenden absoluten Risiken für Anwenderinnen aktualisiert. Während die Publikation der neuen Metaanalyse das absolute zusätzliche Risiko für Ovarialkarzinom basierend auf Inzidenz- und Prävalenzschätzungen aus England über einen Zeitraum von 15 Jahren nach fünfjähriger Einnahme und anschließender zehnjähriger Nichteinnahme angibt, beschloss der PRAC, bei der Darstellung in der Fachinformation lediglich das Fünfjahresrisiko bei fünfjähriger Einnahme in Form der absoluten Risiken darzustellen. Daher ist in den Fachinformationen das absolute zusätzliche Risiko mit einem Fall pro 2.000 Anwenderinnen für den Zeitraum von fünf

Jahren benannt (entsprechend dem oben erwähnten in der Publikation errechneten zusätzlichen Risiko von 0,5 Fällen pro 1.000 Anwenderinnen bei fünf Jahren Anwendung). In der Publikation wird ein absolutes zusätzliches Risiko von einem Fall pro 1.000 Anwenderinnen über einen Zeitraum von 15 Jahren bei fünfjähriger Anwendung von HT benannt. Diese Schätzungen basieren auf Krebsinzidenzen in Großbritannien. Internationale Daten zur Krebsinzidenz legen nahe, dass es zwar leichte Unterschiede hinsichtlich der Inzidenzen für Ovarialkarzinom in verschiedenen europäischen Mitgliedsländern gibt. Die Unterschiede sind jedoch so gering, dass dies nicht zu Unterschieden im berechneten absoluten Zusatzrisiko bei fünfjähriger Einnahme führt.¹⁵

FAZIT

Die menopausale HT sollte nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Im Jahr 2015 wurden neue Daten zum Risiko des Auftretens von Ovarialkarzinomen nach menopausaler Hormontherapie veröffentlicht. Demnach zeigt sich ein höheres Risiko für das Auftreten von Ovarialkarzinomen bereits innerhalb der ersten fünf Jahre der Anwendung, welches nach dem Absetzen der Therapie wieder abnimmt. Zudem weisen die neuen Ergebnisse darauf hin, dass dieses Risiko sowohl für rein östrogenhaltige als auch für Östrogen-Progestagen-Kombinationspräparate besteht. Aufgrund des seltenen Auftretens von Ovarialkarzinomen ist das erhöhte absolute Risiko bei Anwendung einer Hormontherapie gering. Entsprechende Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen wurden nach Beratungen im PRAC empfohlen.

REFERENZEN

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Hormontherapie im Klimakterium. Arzneiverordnung in der Praxis, Band 30 Sonderheft 2 (Therapieempfehlungen). August 2003; www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Hormontherapie.pdf
2. CMDh: CORE SmPC FOR HORMONE REPLACEMENT THERAPY PRODUCTS. December 2015, Doc. Ref.: CMDh/131/2003 Rev. 5
3. Rossouw JE et al.: Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002;288(3):321-333
4. Glaeske G et al.: Barmer GEK Arzneimittel-Report 2010. Schriften zur Gesundheitsanalyse. Band 2. Asgard-Verlag, St. Augustin 2010
5. MHRA: UK public Assessment Report. Hormone-replacement therapy: safety update. 2007; www.mhra.gov.uk/home/groups/s-par/documents/websitesources/con2032228.pdf
6. EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the PRAC meeting of 30 November – 3 December 2015. 17 December 2015, EMA/PRAC/788914/2015; www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2015/12/WC500198763.pdf
7. Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer et al.: Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. Lancet. 2015;385(9980):1835-1842
8. EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 07-10 April 2015. 7 May 2015, EMA/PRAC/332948/2015; www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/05/WC500187016.pdf
9. EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 08-11 June 2015. 9 July 2015, EMA/PRAC/443961/2015; www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/07/WC500190189.pdf
10. EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 07-10 September 2015. 8 October 2015, EMA/PRAC/722174/2015; www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/10/WC500196245.pdf
11. EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 30 November – 3 December 2015. 11 January 2016, EMA/PRAC/75116/2016; www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2016/02/WC500200971.pdf
12. EMA: New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals. Adopted at the 30 November – 3 December 2015 PRAC. 17 December 2015 EMA/PRAC/835772/2015; www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/01/WC500199438.pdf
13. Beral V et al.: Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2007;369(9574):1703-1710
14. CMDh: Core SPC for hormone replacement therapy products. revision 4 June 2012, CMDh/131/2003
15. Beral V et al.: Hormone therapy and ovarian cancer – Authors' reply. Lancet. 2015;386(9998):1038-1039

// Aktualisierte Empfehlungen zur Minimierung des Risikos einer PML unter Tysabri®-Behandlung //

C. VOLZ-ZANG

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat die bisherigen Empfehlungen für Ärzte und Patienten mit multipler Sklerose zur Minimierung des Risikos einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) nach Natalizumab (Tysabri®) überprüft. Grund hierfür waren neue wissenschaftliche Erkenntnisse zur Diagnose der PML vor der Entwicklung klinischer Symptome und zur PML-Risikoabschätzung. Im Mai 2015 wurde daher von der Europäischen Kommission ein sogenanntes Artikel-20-Verfahren (nach Verordnung [EG] Nr. 726/2004) gestartet. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA hat die Überprüfung abgeschlossen und Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen. Dabei folgt der CHMP den Empfehlungen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC).¹ Im Folgenden werden zentrale Inhalte der Bewertung* des PRAC vorgestellt.

PROGRESSIVE MULTIFOKALE LEUKENZEPHALOPATHIE

Die progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) ist eine seltene, potenziell tödlich verlaufende, demyelinisierende Hirnerkrankung, die durch das John-Cunningham-Virus (JCV; JCV steht für John Cunningham, bei dem 1971 das Virus isoliert wurde) hervorgerufen wird. Sie ist eine bekannte Komplikation bei immunsupprimierten Patienten wie zum Beispiel Patienten mit AIDS, malignen hämatologischen (wie lymphoproliferativen) Erkrankungen, Organ- und Stammzelltransplantationen oder bei Patienten unter antineoplastischen oder immunsuppressiven Therapien. Die PML wird durch eine Reaktivierung des JC-Virus hervorgerufen. Bei JCV handelt es sich um ein Polyoma-Virus. Die hohe Prävalenz asymptomatischer JCV-Infektionen (50 bis 60 Prozent) in der Bevölkerung weist auf eine Koexistenz mit dem Wirt Mensch sowie auf eine wirksame Kontrolle des Virus in gesunden Individuen hin. Aus bisher weitgehend unbekanntem Gründen können sich persistierende JC-Viren in neurotrope, pathogene Viren umwandeln. Bei der PML werden zumeist Oligodendrozyten und damit Markscheiden bildende Zellen befallen. Deren Untergang zeigt sich makroskopisch als multifokale Demyelinisierung. Betroffen sind überwiegend die weiße Hirnsubstanz der zerebralen Hemisphären, aber auch das Kleinhirn und teilweise auch die graue Hirnsubstanz. Während JCV vorwiegend das klinische Syndrom PML verursacht, kann es auch eine Granularzellneuropathie (GCN, granule cell neuropathy), eine JCV-Enzephalopathie oder sogar eine isolierte JCV-Meningitis auslösen. Im Falle der GCN sind die Granularzellneurone des Kleinhirns betroffen, was zu den Symptomen Ataxie, Tremor und Nystagmus führt. Die JCV-Enzephalopathie ist pathologisch durch eine Infektion und Lyse der grauen Substanz des Cortex charakterisiert.

NATALIZUMAB (TYSABRI®) UND PML

Natalizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der spezifisch an das Alpha-4-beta-1-Integrin bindet. Integrine sind Adhäsionsmoleküle auf Zelloberflächen, die an Zell-Zell-Interaktionen beteiligt sind und z. B. die gerichtete Wanderung von Immunzellen ermöglichen. Tysabri® (Natalizumab) wurde in der EU im Juni 2006 für die krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender multipler Sklerose zugelassen.

* Assessment report: Tysabri®, 11 February 2016, EMA/PRAC/171485/2016; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Tysabri_20/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500203426.pdf

Die Behandlung mit Natalizumab ist mit dem Auftreten einer PML assoziiert. Das Auftreten einer PML bei multipler Sklerose hat schwerwiegende prognostische Implikationen, da sie bei etwa 20 Prozent zum Tod und bei etwa 40 Prozent der Überlebenden zu schweren Behinderungen führt.² Die klinische Symptomatik einer Natalizumab-assoziierten PML scheint sich nicht von der klassischen PML zu unterscheiden und ist bei mehr als der Hälfte der Patienten mit kognitiven Störungen sowie bei mehr als 40 Prozent der Fälle mit motorischer Symptomatik, Ataxie, neurovisuellen Störungen und Dysphasie oder Agnosie verbunden.^{3,4}

Zwei grundsätzliche Mechanismen werden als Ursache für den Zusammenhang zwischen der Natalizumabbehandlung und der PML diskutiert: Zum einen, dass es durch die Blockade des Alpha-4-beta-1-Integrins und der damit verbundenen Hemmung der Lymphozytenmigration in das Gehirn zu einer Herabsetzung der Kontrolle durch das Immunsystem kommt, was die Aktivierung einer latenten Infektion des Gehirns ermöglicht. Der zweite vorgeschlagene Mechanismus hängt mit der Beobachtung zusammen, dass die Deletion des Alpha-4-beta-1-Integrins zu einer erhöhten Anzahl von B-Zellen und unreifen CD34-positiven Vorläuferzellen führt, die aus dem Knochenmark freigesetzt werden. Beide Zellpopulationen könnten Reservoirs des latenten JCV sein.⁵⁻⁸

DIAGNOSE UND THERAPIE DER PML

Gemäß den aktuellen Faldefinitionen sind für eine gesicherte PML-Diagnose die klinische Symptomatik und entweder der Nachweis der JCV-DNA in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) mithilfe der Polymerasekettenreaktion (PCR) oder eine Hirnbiopsie zum histologischen Nachweis der JCV-DNA und/oder charakteristische MRT-Befunde erforderlich.^{4,9} Allerdings kommt es trotz verbesserter Sensitivität der neuesten quantitativen PCR-Techniken zum JCV-Nachweis in der CSF¹⁰ manchmal zu falsch-negativen Ergebnissen, insbesondere in frühen Krankheitsstadien, was wiederholte CSF-Analysen und den Einsatz hochsensitiver Methoden rechtfertigt.

Bis heute ist keine spezifische Therapie der PML möglich. Verschiedene Therapieoptionen werden zurzeit erprobt. Die einzige Möglichkeit, das Virus aus dem ZNS zu eliminieren, ist die globale Rekonstitution der Immunfunktion. Deshalb ist es von großer Wichtigkeit, eine PML so früh wie möglich zu diagnostizieren und die Natalizumabbehandlung sofort zu stoppen.

Wegen der langen Halbwertszeit von Natalizumab wird beim Großteil der von einer PML betroffenen Patienten ein Plasmaaustausch oder eine Immunadsorption durchgeführt. In den meisten Fällen kommt es innerhalb von Tagen bis hin zu sechs Wochen zu einem inflammatorischen Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS), das mit einer Verstärkung der neurologischen Störungen einhergeht.

RISIKOFAKTOREN FÜR EINE PML

Folgende drei Hauptrisikofaktoren für eine PML wurden identifiziert:

- Vorhandensein JCV-spezifischer Antikörper
- zunehmende Behandlungsdauer (Behandlung > 24 Monate)
- vorangegangene immunsuppressive Therapie

Dennoch erlauben diese Risikofaktoren keine zuverlässige individuelle Vorhersage des Risikos, eine PML zu entwickeln. So sind beispielsweise 50 bis 60 Prozent der Patienten mit multipler Sklerose Anti-JCV-Antikörper-positiv,¹¹ doch nur ein sehr kleiner Anteil entwickelt eine PML. Eine Grundvoraussetzung für die Entwicklung einer PML ist ein vorangegangener Kontakt mit JCV. Für die Untersuchung von Patientenserum steht ein zweistufiger serologischer Assay mit einem enzymgekoppelten Immunadsorptionstest (ELISA) zur Verfügung.

DIAGNOSE EINER PML VOR DEM AUFTRETEN KLINISCHER SYMPTOME

Bis Mai 2015 waren weltweit 142.958 Patienten mit Natalizumab über insgesamt 432.814 Patientenjahre behandelt worden. Insgesamt wurden bis 4. Juni 2015 566 PML-Fälle berichtet (aus klinischen Studien, Registern und Spontanberichten), von denen 133 Patienten gestorben sind (23,5 Prozent der PML-Patienten). Bei Patienten, die die PML überlebt haben, liegt häufig eine schwere Morbidität mit schweren und dauerhaften Behinderungen vor.

Von den 566 PML-Fällen hatten 62 (10,9 Prozent) auffällige und zu einer PML passende MRT-Befunde, jedoch ohne die für PML typischen klinischen Symptome (asymptomatische, manchmal auch als präsymptomatisch bezeichnete PML).

Bei allen 62 Patienten mit der Diagnose einer asymptomatischen PML wurde Natalizumab abgesetzt. Informationen zur Nachbeobachtung waren für 77,4 Prozent (48/62) der Patienten mit einem Median von 11,8 Monaten (1–33,6 Monate) verfügbar. Zum Zeitpunkt der Auswertung lagen bei 63 Prozent (39/62) der PML-Patienten mit asymptomatischem Beginn Nachbeobachtungsdaten von mindestens sechs Monaten vor. Mit 70,8 Prozent (34/48) blieb die Mehrheit frei von klinischen Symptomen, 29,2 Prozent (14/48) wurden symptomatisch.

Es wurden alle verfügbaren MRT-Aufnahmen und MRT-Berichte der bestätigten PML-Fälle ausgewertet (siehe Tabelle 1) und die PML-Läsionen folgendermaßen klassifiziert:

1. unilobär – begrenzt auf einen Lobus
2. multilobär – zwei oder mehrere benachbarte Lobi
3. disseminiert – zwei oder mehr nicht benachbarte Lobi und/oder in beiden Gehirnhälften vorhanden

Tabelle 1: Demografische und klinische Charakteristika von Patienten mit asymptomatischer und symptomatischer PML zum Zeitpunkt der PML-Diagnosestellung, stratifiziert nach geografischen Regionen

	PML-Patienten in den USA			PML-Patienten in Europa/ Rest of the World (ROW)		
	asymptomatisch	symptomatisch	p-Wert	asymptomatisch	symptomatisch	p-Wert
Anzahl	n = 10	n = 162		n = 52	n = 342	
Altersmedian bei Diagnose (Jahre)						
	37,7	49,5	0,02	41	43	0,95
EDSS-Score unter Natalizumab vor PML						
	2	4	0,28	3	3,5	0,02
PML-Ausbreitung im MRT bei Diagnose; n (%)						
unilobär	4 (40 %)	57 (38,5 %)		29 (64,4 %)	106 (35,8 %)	
multilobär	4 (40 %)	39 (26,4 %)	0,52	9 (20 %)	64 (21,6 %)	0,0003
disseminiert	2 (20 %)	52 (35,1 %)		7 (15,6 %)	126 (42,6 %)	
Dauer zwischen Auftreten des ersten MRT/PML-Symptoms und der PML-Diagnose (Tage)						
Median (Bereich)	2 (0–73)	36 (0–264)	0,007	13,5 (0–367)	36 (0–329)	0,001
Klinischer Ausgang; n (%)						
Überleben	10 (100 %)	97 (59,9 %)	0,002	49 (94,3 %)	277 (81,0 %)	0,009
Tod	0 (0 %)	65 (40,1 %)		3 (5,8 %)	65 (19,0 %)	

Keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten in den USA und in der EU/ROW (Rest of the World) bestanden im Hinblick auf die folgenden Parameter: Dauer der MS-Erkrankung bis PML-Diagnose, Dauer der Natalizumab-Behandlung, vorangegangene Behandlung mit Immunsuppressiva, Karnofsky-Index vor PML, Nachbeobachtungszeitraum nach PML-Diagnose, JC-Viruslast im Liquor, Durchführung Plasmaaustausch, Auftreten von IRIS (inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom)

Sowohl die Patientengruppe, die asymptomatisch blieb, als auch die Gruppe, die klinische Symptome entwickelte, hatten ähnliche Merkmale bezüglich der MS vor Behandlungsbeginn, allerdings war der Prä-PML-EDSS (Expanded Disability Status Scale) in der symptomatischen Gruppe höher. Die Zeitspanne vom Verdacht einer PML (Zeitpunkt des Beginns der Symptomatik oder Datum der auffälligen MRT-Aufnahme) bis zur PML-Diagnose war in der asymptomatischen PML-Patientengruppe kürzer. Ein weiterer Unterschied zwischen asymptomatischen und symptomatischen PML-Patienten ist die Ausdehnung der PML in der MRT-Bildgebung: Asymptomatische PML-Patienten hatten einen höheren Anteil lokalisierter (unilobärer) PML und einen geringeren Anteil disseminierter PML. Schließlich war auch die Überlebensrate in der Gruppe der asymptomatischen Patienten höher als bei symptomatischen Patienten.

AUSMASS DER KLINISCHEN BEEINTRÄCHTIGUNG BEI ASYMPTOMATISCHEN UND SYMPTOMATISCHEN PML-PATIENTEN

Die behandelnden Ärzte der bestätigten PML-Patienten wurden mithilfe eines standardisierten PML Data Collection Tool (DTC) befragt, um den Behinderungsgrad der Patienten vor PML-Diagnose, zum Zeitpunkt der PML-Diagnose und alle sechs Monate bis zu 24 Monaten nach PML-Diagnose zu erfassen. Der Behinderungsgrad wurde auf Basis von EDSS (Expanded Disability Status Scale) und KPS (Karnofsky Performance Scale) erfasst. Funktionelle Behinderungsgradscores wurden nicht zu jedem angeforderten Zeitpunkt für jeden PML-Patienten erhoben. EDSS-Scores waren für 80 Prozent (457/566) der insgesamt bestätigten PML-Patienten verfügbar. Generell hatten asymptomatische PML-Patienten weniger funktionelle Behinderungen nach PML-Diagnose im Vergleich zu symptomatischen PML-Patienten, was sich in geringeren EDSS-Scores und höheren KPS-Scores zu allen Zeitpunkten nach der PML-Diagnose zeigte. Allerdings waren die EDSS- und KPS-Scores bei Patienten mit asymptomatischer PML vor der PML im Vergleich zu den Patienten mit symptomatischer PML etwas besser.

FREQUENZ DER MRT-UNTERSUCHUNGEN ASYMPTOMATISCHER UND SYMPTOMATISCHER PML-FÄLLE

Die bislang gültigen Empfehlungen für MRT-Untersuchungen bei MS-Patienten in der EU, die Natalizumab erhalten, sind in der Fachinformation¹² und in den Schulungsmaterialien beschrieben. Bei der Befragung der behandelnden Ärzte nach der Häufigkeit von MRT-Untersuchungen und die Rationale für die MRT-Untersuchungen gaben 92 Prozent (57/62) an, dass die MRT-Untersuchung, die zu dem PML-Verdacht geführt hatte, im Rahmen einer Routineuntersuchung erfolgt war. Von den 62 PML-Fällen mit asymptomatischem Beginn ist von 22 Fällen bekannt, dass MRT-Untersuchungen häufiger als einmal jährlich, wie in der Fachinformation gefordert, stattfanden. Die berichteten MRT-Untersuchungen erfolgten alle drei bis sechs Monate. Der Anteil symptomatischer PML-Fälle, die häufiger als einmal jährlich eine MRT-Untersuchung erhielten, ist unbekannt.

ANTI-JCV-ANTIKÖRPERINDEX UND MÖGLICHER GRENZWERT

Das Vorhandensein von Anti-JCV-Antikörpern ist ein bekannter Risikofaktor für PML, der aufgrund der hohen Prävalenz von Anti-JCV-Antikörpern (50–60 %) in der Bevölkerung allein nicht geeignet ist, das Risiko einer PML vorherzusagen. Kombiniert mit den beiden Risikofaktoren Behandlungsdauer (insbesondere länger als zwei Jahre) und vorangegangene immunsuppressive Behandlung hat er sich jedoch als klinisch nützlich für die Risikostratifizierung erwiesen. Gemeinsam ermöglichen diese Risikofaktoren dem behandelnden Arzt eine Risikoabschätzung eines PML-Risikos für den einzelnen Patienten, der Natalizumab erhält.

Der Nachweis von Anti-JCV-Antikörpern wird derzeit mithilfe eines zweistufigen ELISA durchgeführt. Die Ergebnisse werden basierend auf einem Test-Cut-off binär ausgegeben (positiv oder negativ). Der Indexwert wird als Quotient der optischen Dichte der Probe im Vergleich zu einer gepoolten Serumprobe von JCV-positiven gesunden Personen ermittelt¹³ und stellt somit ein Maß für die quantitative Anti-JCV-Antikörperantwort dar. Proben mit einem Index unter 0,20 werden als negativ und Proben mit einem Wert oberhalb von 0,40 als positiv beurteilt. Werte zwischen 0,20 und 0,40 gelten als uneindeutig und die Probe wird in einem zweiten ELISA-Schritt (Konfirmationstest) geprüft und ein positives oder negatives Ergebnis ermittelt. In der EU wird die Anti-JCV-Antikörperbestimmung mithilfe des STRATIFY JCV® von Unilabs in Dänemark durchgeführt.¹¹

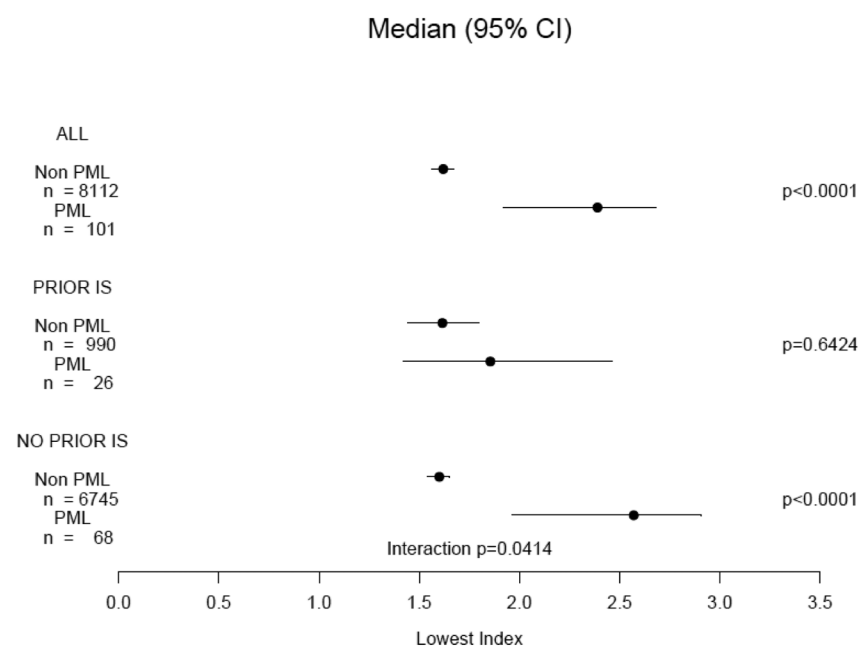
Um die Verbindung zwischen dem Antikörperindex und PML zu untersuchen, wurden die Anti-JCV-Antikörperindexdaten von antikörperpositiven MS-Patienten aus drei klinischen Natalizumab-Studien gesammelt: AFFIRM (n=359), STRATIFY-1 (n=680) und STRATIFY-2 (n=7.131). Die Proben wurden sowohl von Patienten gewonnen, die Natalizumab, als auch von denen, die kein Natalizumab erhalten hatten. Insgesamt gab es 8.112 Nicht-PML-Anti-JCV-Antikörper-positive MS-Patienten mit verfügbaren Daten (12.932 Proben). Da PML eine seltene Nebenwirkung bei Natalizumab-behandelten Patienten ist, wurden Proben von PML-Patienten aus allen Post-Marketing-Quellen gewonnen, darunter auch Spontanberichte und klinische Studien (n=101 mit insgesamt 442 Proben). Dabei wurden nur Prä-PML-Proben verwendet, die mindestens sechs Monate vor PML-Diagnose gewonnen worden waren.

Die Daten weisen darauf hin, dass die Indexwerte in den Prä-PML-Proben der Natalizumab-behandelten PML-Patienten signifikant höher waren als bei den Nicht-PML-Anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten ($p < 0,0001$ für AFFIRM- und STRATIFY-1-Studie sowie $p = 0,0013$ für Proben der STRATIFY-2-Studie).

Der Einfluss der etablierten PML-Risikofaktoren auf den Index wurde evaluiert (siehe Abbildung 1). Die Daten weisen darauf hin, dass die Dauer der Natalizumabbehandlung keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Index in dem Testdatensatz hat ($p = 0,1824$). Bei Stratifizierung der Daten im Hinblick auf eine vorangegangene Behandlung mit Immunsuppressiva (IS) gab es einen signifikanten Unterschied ($p < 0,0001$) in der Verteilung des Index zwischen PML- und Nicht-PML-Patienten ohne voran-

Abbildung 1:
Anti-JCV-Antikörperindex bei Nicht-PML- und PML-Patienten (kombinierte Test- und Validierungsdatensets); stratifiziert um vorangegangene immunsuppressive Behandlung

P-Werte für den Vergleich der Indexwerte zwischen PML- und Nicht-PML-Patienten basieren auf einem Wilcoxon-Rangsummentest; p-Wert für die Interaktion basiert auf einem linearen Modell der gereihten Indexwerte.



gegangene immunsuppressive Behandlung. Dieser Unterschied war bei Patienten mit vorangegangener immunsuppressiver Behandlung nicht vorhanden.

Bei Kombination von Test- und Validierungsdaten war der mediane Index für Patienten ohne vorherige IS-Behandlung bei PML-Patienten höher als bei Nicht-PML-Patienten ($p < 0,0001$). Dagegen gab es keinen signifikanten Unterschied im Median des Index für Nicht-PML- und PML-Patienten mit vorangegangener IS-Behandlung ($p = 0,6424$).

Aufgrund der Beobachtung, dass die meisten PML-Patienten Indexwerte oberhalb von 1,5 und nur wenige PML-Patienten ($n = 3$) Indexwerte unter 0,9 hatten, wurde der Anteil von PML- und Nicht-PML-Patienten mit Indexwerten oberhalb oder unterhalb der Indexgrenzwerte von 0,9 bis 1,5 ermittelt. Das Odds-Ratio für PML von Patienten mit Indizes oberhalb des jeweiligen Grenzwertes von 0,9 bis 1,5 im Verhältnis zu Patienten mit Indizes am oder unter dem jeweiligen Grenzwert von 0,9 bis 1,5 beträgt ≥ 7 (Bereich etwa 7–15) mit weiten 95 %-Konfidenzintervallen.

Die Sensitivität und Spezifität der einzelnen Index-Cut-off-Werte wurde ermittelt (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Sensitivität und Spezifität der Indexgrenzwerte bei Anti-JCV-Antikörper-positiven Nicht-PML- und PML-Patienten ohne vorangegangene immunsuppressive Behandlung

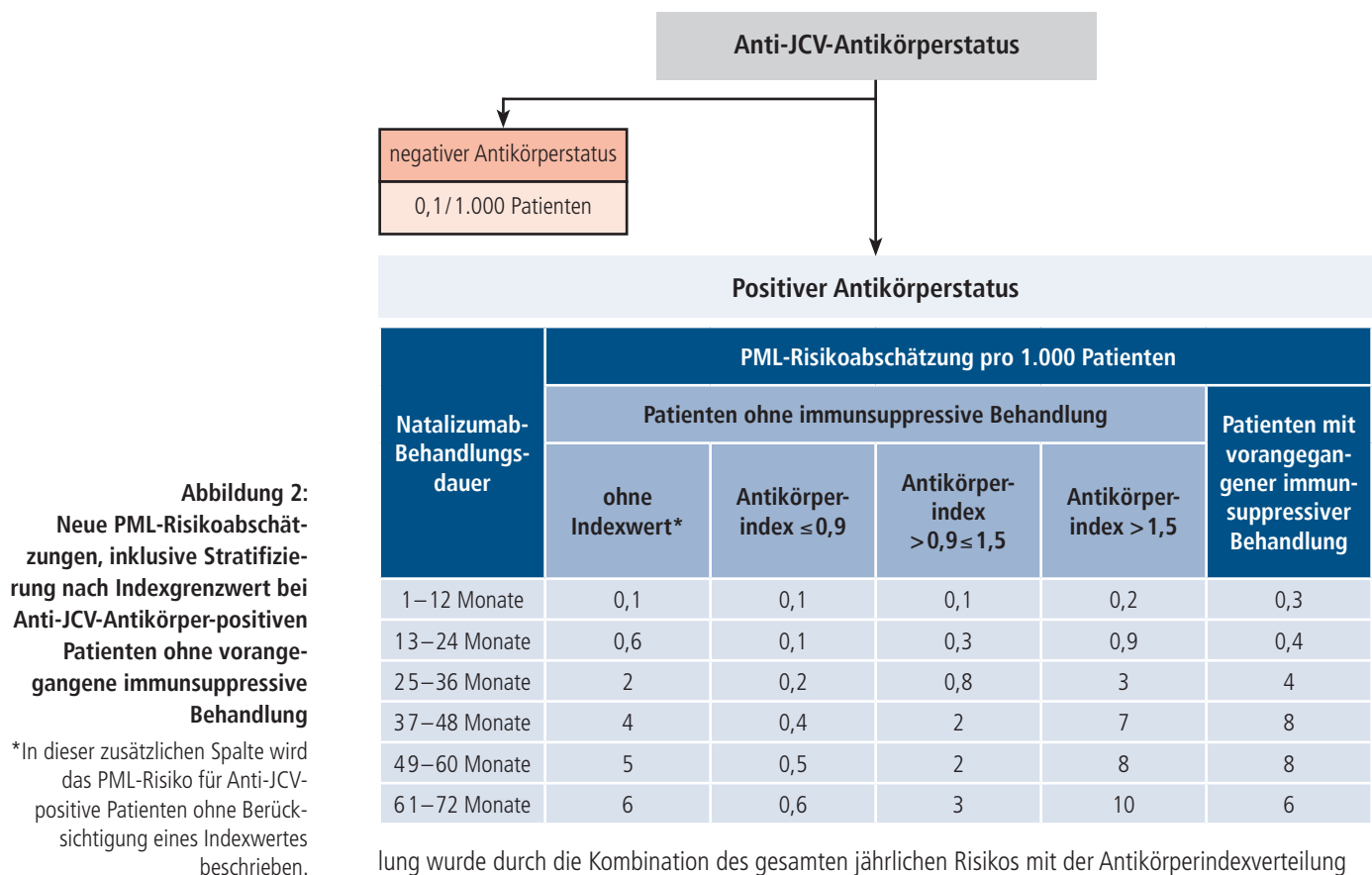
(PPV: positiv prädiktiver Wert, NPV: negativ prädiktiver Wert)

Anti-JCV-Antikörper-index-Cut-off-Wert	Geschätzte Wahrscheinlichkeit für Nicht-PML-Patienten \leq Cut-off (in %)	Geschätzte Wahrscheinlichkeit für PML-Patienten \leq Cut-off (in %)	Sensitivität	Spezifität	PPV (in %)	NPV (in %)
0,8	27,7	2,5	0,975	0,277	1,34	99,9
0,9	31,0	2,9	0,971	0,310	1,40	99,9
1,0	33,8	3,6	0,964	0,338	1,46	99,9
1,1	36,4	5,1	0,949	0,364	1,49	99,9
1,2	38,9	6,6	0,934	0,389	1,53	99,8
1,3	41,2	8,1	0,919	0,412	1,54	99,8
1,4	43,5	9,0	0,910	0,435	1,60	99,8
1,5	45,7	9,9	0,901	0,457	1,64	99,8
1,6	47,8	11,7	0,883	0,478	1,68	99,8
1,7	49,9	12,7	0,873	0,499	1,72	99,7
1,8	51,8	21,0	0,790	0,518	1,63	99,6
1,9	53,9	23,8	0,762	0,539	1,59	99,5
2,0	55,9	29,8	0,702	0,559	1,34	99,4

Das Ergebnis der Analyse zeigt, dass das mit steigendem Anti-JCV-Antikörperindex assoziierte Risiko für die Entwicklung einer PML ein Kontinuum darstellt und die Identifikation eines einzelnen Cut-off-Werts schwierig ist. Der Cut-off von 0,9 hat zwar die höchste Sensitivität, aber die Spezifität ist gering. Dagegen hat ein Cut-off von 1,5 eine bessere Spezifität, ist aber weniger sensitiv.

PML-RISIKOABSCHÄTZUNG UND ANTIKÖRPERINDEX

Die PML-Risikoabschätzung bei Anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten wurden mittels der Life-Table-Methode bezogen auf die gepoolte Kohorte von 21.696 Patienten erhoben, die an den klinischen Studien STRATIFY-2, TOP, TYGRIS oder STRATA teilgenommen hatten. Eine weitere Stratifizierung des PML-Risikos durch Anti-JCV-Antikörperindexintervalle für Patienten ohne vorangegangene IS-Behand-



lung wurde durch die Kombination des gesamten jährlichen Risikos mit der Antikörperindexverteilung abgeleitet. Die daraus resultierenden PML-Risikoabschätzungen pro 1.000 Patienten für Anti-JCV-Antikörper-positive Patienten ohne vorangegangene IS-Behandlung sind in Abbildung 2 dargestellt.

Bei Anti-JCV-Antikörper-positiven, mit Tysabri® behandelten Patienten ohne vorangegangene immunsuppressive Therapie ist die Anti-JCV-Antikörperantwort (Index) mit der Höhe des Risikos für die Entwicklung einer PML assoziiert (das Risiko ist größer bei Patienten mit hohem Antikörperindex). Die derzeit verfügbaren Daten lassen vermuten, dass das Risiko einer PML bei einem Index $\leq 0,9$ gering ist und bei Patienten mit einem Index $> 1,5$, die mit Tysabri® für mehr als zwei Jahre behandelt worden sind, deutlich ansteigt.

LONGITUDINALE STABILITÄT DES ANTIKÖRPERINDEX

Die longitudinale Stabilität des Anti-JCV-Antikörperindex wurde auf Basis der am 18. Mai 2015 erhobenen Daten der derzeit laufenden STRATIFY-2-Studie ermittelt. Patienten, für die Indexwerte von mindestens zwei Zeitpunkten vorlagen, wurden in diese Analyse aufgenommen. Der Ausgangswert ist definiert als das erste verfügbare Anti-JCV-Antikörper-Ergebnis in STRATIFY-2. Die Probensammlung wurde in STRATIFY-2 initial jährlich durchgeführt und dann auf halbjährliche Abstände intensiviert. 14 Prozent der beim Ausgangswert Anti-JCV-Antikörper-negativen Patienten entwickelten innerhalb von vier Jahren einen hohen Antikörper-positiven Index (oberhalb 0,9), was einem jährlichen Serostatuswechsel von negativ zu einem hohen Index von etwa vier Prozent entspricht. Bei einem Cut-off-Index von 1,5 entwickelten 11,3 Prozent der beim Ausgangswert Anti-JCV-Antikörper-negativen Patienten innerhalb von vier Jahren einen hohen Antikörper-positiven Index, was einem jährlichen Serostatuswechsel von negativ zu einem hohen Index von etwa drei Prozent entspricht (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Daten zur longitudinalen Stabilität des Anti-JCV-Antikörperindex für den Indexgrenzwert von 0,9 bzw. 1,5 aus der STRATIFY-2-Studie, die über einen Zeitraum von vier Jahren gesammelt wurden

Indexgrenzwert	Jährliche Änderungsrate von Antikörper-negativem Status auf hohen Index	Jährliche Änderungsrate von Antikörper-negativem Status oder positivem niedrigen Index auf hohen Index	Jährliche Änderungsrate von niedrigem Index auf hohen Index
0,9	4 %	5 %	12 %
1,5	3 %	4 %	10 %

41,3 Prozent der Patienten mit einem Anti-JCV-Antikörperindex $\leq 0,9$ als Ausgangswert entwickelten über einen Zeitraum von vier Jahren einen höheren Antikörperindex ($> 0,9$), was einer zwölfprozentigen jährlichen Änderungsrate von einem niedrigen zu einem Antikörperindex $> 0,9$ entspricht. 33,9 Prozent der Patienten mit niedrigem Anti-JCV-Antikörperindex wechselten über vier Jahre zu einem Index $> 1,5$. Dies entspricht einer jährlichen Änderungsrate von zehn Prozent von einem niedrigen zu einem sehr hohen Antikörper-positiven Index $> 1,5$.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Analyse aller Daten von Patienten, die weltweit Natalizumab in 432.814 Patientenjahren bis Mai 2015 erhielten, erlaubt folgende Schlussfolgerungen:

FREQUENZ DES MRT-MONITORINGS

Obwohl asymptomatische PML-Patienten ähnliche klinische Ausgangscharakteristika wie symptomatische Patienten aufwiesen, hatte ein höherer Anteil asymptomatischer Patienten im MRT eine stärker lokal begrenzte Erkrankung (64 % unilobär) im Vergleich zu symptomatischen PML-Patienten (36 %). Die kürzere Zeit bis zur Diagnose asymptomatischer Patienten im Vergleich mit symptomatischen Patienten könnte eine frühere Immunrestitution nach Absetzen der Natalizumabbehandlung ermöglicht haben. Asymptomatische Patienten wiesen signifikant höhere Überlebensraten und eine geringere klinische Beeinträchtigung im Vergleich zu symptomatischen PML-Patienten auf. Diese Daten stimmen mit früheren Beobachtungen überein, wonach eine frühe PML-Diagnose entscheidend für die Begrenzung des Ausmaßes der dauerhaften Hirnschädigung vor dem Erreichen einer Immunrestitution ist. Dies untermauert die Notwendigkeit, Strategien für eine frühestmögliche Identifikation potenzieller PML-Fälle zu implementieren – nach Möglichkeit vor der Entwicklung klinischer PML-Symptome.

Asymptomatische PML-Fälle wurden über Routine-MRT-Aufnahmen identifiziert. MRT gilt als sensitive Methode, um sogar kleine und asymptomatische PML-Läsionen zu identifizieren.¹⁴ Vor dem Hintergrund der schwerwiegenden Diagnose einer PML ist es ungeachtet der Limitationen der derzeit verfügbaren Evidenz – wie geringe Fallzahlen, fehlende Informationen über die MRT-Häufigkeit bei PML-Patienten, falsch-positive und falsch-negative MRT-Screenings – gerechtfertigt, bei Patienten mit hohem PML-Risiko häufigere MRT-Untersuchungen durchzuführen, da die Patienten von einer frühen PML-Diagnose und -Behandlung profitieren können. Dies wird auch durch publizierte Daten unterstützt,^{14–16} die vermuten lassen, dass Patienten, für die ein höheres Risiko für die Entwicklung einer PML angenommen wird und die die Natalizumabbehandlung über einen Zeitraum von zwei Jahren hinaus fortsetzen, von häufigeren MRT-Untersuchungen, beispielsweise alle drei bis sechs Monate, profitieren könnten.

Unter Experten besteht Konsensus, dass Routine-MRT-Untersuchungen zum Screening verdächtiger PML-Läsionen auch ohne Kontrastmittel erfolgen können.^{14, 17} Bei mit Natalizumab behandelten Patienten, die MS und ein erhöhtes PML-Risiko haben, werden Hirn-MRT-Aufnahmen mit einem Protokoll empfohlen, das FLAIR, T2- und diffusionsgewichtete Bildgebung beinhaltet.^{14, 17, 18} Zunehmende Evidenz weist darauf hin, dass T2-FLAIR die empfindlichste Sequenz für den Nachweis einer PML ist.¹⁹ Die diffusionsgewichtete Bildgebung ist hochsensitiv, um akute Demyelinisierung nachzuweisen und kann dazu beitragen, zwischen akuten PML-Läsionen und chronischen und subakuten demyelinisierenden PML-Läsionen zu unterscheiden.^{14, 19} Bei Patienten mit MRT-Läsionen, die auf eine PML hinweisen, sollte das MRT-Protokoll um eine kontrastmittelverstärkte, T1-gewichtete Bildgebung erweitert werden, um inflammatorische Prozesse und eine mögliche Koinzidenz von PML und PML-IRIS nachzuweisen, insbesondere während des Follow-ups.^{20, 21}

Es ist unbestritten, dass für die Identifikation kleiner und asymptomatischer PML-Läsionen mithilfe des MRT eine große Expertise notwendig ist. Entsprechende Anleitungen werden in die Schulungsmaterialien aufgenommen.

ANTI-JCV-ANTIKÖRPERINDEX

Die bisher verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass der Anti-JCV-Antikörperindex mit dem PML-Risiko bei Anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten ohne vorangegangene immunsuppressive Therapie korreliert. Jedoch ist unklar, ob ein einzelner Index-Cut-off-Wert innerhalb des Indexwertebereichs identifiziert werden kann, der einen optimalen klinischen Nutzen im Sinne von Behandlungsentscheidungen ermöglicht. Die derzeit verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass das PML-Risiko bei einem Index $\leq 0,9$ gering ist (und geringer als bisher angenommen) und oberhalb von 1,5 bei Patienten, die länger als zwei Jahre mit Tysabri® behandelt wurden, relevant ansteigt. Im Indexbereich oberhalb von 0,9 bis 1,5 sollte sorgfältig zwischen Sensitivität und Spezifität abgewogen werden. Für Patienten, die vor Behandlung mit Natalizumab immunsuppressiv behandelt worden sind, wurde auf der Basis der derzeit verfügbaren Daten kein signifikanter Unterschied in den medianen Indizes zwischen Nicht-PML- und PML-Patienten gesehen.

HÄUFIGKEIT DER ANTI-JCV-TESTUNG

Derzeit wird empfohlen, dass Patienten, die Anti-JCV-Antikörper-negativ sind, zweimal jährlich auf mögliche Serokonversion untersucht werden sollen. Diese Empfehlung gilt weiterhin.

Zusätzlich sollten Patienten ohne vorangegangene immunsuppressive Behandlung und mit niedrigem Antikörperindex alle sechs Monate getestet werden, wenn sie über einen Zeitraum von mehr als zwei Jahren mit Natalizumab behandelt werden. Bei Patienten mit vorangegangener immunsuppressiver Behandlung und hohem Anti-JCV-Antikörperindex ist keine weitere Antikörpertestung erforderlich. Jedoch sollten häufigere MRT-Aufnahmen erwogen werden, falls mit Natalizumab über zwei Jahre hinaus weiterbehandelt wird.

PML-RISIKOABSCHÄTZUNG

Der Risikostratifizierungs-Algorithmus im Schulungsmaterial wird überarbeitet. Ergänzende Darstellungen zum PML-Risiko können die Informationen des aktuellen Algorithmus ergänzen und Ärzten zusätzliche Informationen für Nutzen-Risiko-Diskussionen mit ihren Patienten liefern. Insbesondere die Aufnahme einer Kaplan-Meier-Analyse des PML-Risikos entlang des Algorithmus könnte die Darstellung des kumulativen PML-Risikos über die Zeit ermöglichen.

REFERENZEN

1. EMA Press Release: Updated recommendations to minimise the risk of the rare grain infection PML with Tysabri; www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/02/news_detail_002471.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
2. Sørensen PS et al.: Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Mult Scler.* 2012;18(2):143-152
3. Brew BJ et al.: Progressive multifocal leukoencephalopathy and other forms of JC virus disease. *Nat Rev Neurol.* 2010;6(12):667-679
4. Berger JR et al.: PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology.* 2013;80(15):1430-1438
5. Warnke C et al.: CD34+ progenitor cells mobilized by natalizumab are not a relevant reservoir for JC virus. *Mult Scler.* 2011;17(2):151-156
6. Frohman EM et al.: JC virus in CD34+ and CD19+ cells in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab. *JAMA Neurol.* 2014;71(5):596-602
7. Monaco MC et al.: JC virus infection of hematopoietic progenitor cells, primary B lymphocytes, and tonsillar stromal cells: implications for viral latency. *J Virol.* 1996;70(10):7004-7012
8. Chalkias S et al.: JC virus reactivation during prolonged natalizumab monotherapy for multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2014;75(6):925-934
9. Mentzer D et al.: Case definition for progressive multifocal leukoencephalopathy following treatment with monoclonal antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(9):927-933
10. Iacobaeus E et al.: Analysis of cerebrospinal fluid and cerebrospinal fluid cells from patients with multiple sclerosis for detection of JC virus DNA. *Mult Scler.* 2009;15(1):28-35
11. Lee P et al.: A second-generation ELISA (STRATIFY JCV™ DxSelect™) for detection of JC virus antibodies in human serum and plasma to support progressive multifocal leukoencephalopathy risk stratification. *J Clin Virol.* 2013;57(2):141-146
12. Tysabri® – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels;

FAZIT

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Zulassungsagentur EMA hat seine Überprüfung zum Risiko der progressiven multifokalen Leukoencephalopathie (PML) bei multipler Sklerose unter Behandlung mit Natalizumab (Tysabri®) abgeschlossen. Die Analyse weist darauf hin, dass die Früherkennung der PML mit einer verbesserten Prognose der Patienten verbunden ist. Eine klinisch asymptomatische PML ist im MRT häufiger als die symptomatische PML lokal begrenzt und mit höheren Überlebensraten und verbesserter Prognose verbunden. Es wurden folgende Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen:

- Regelmäßige MRT-Untersuchungen (zum Beispiel alle drei bis sechs Monate) mit einem verkürzten MRT-Protokoll (FLAIR, T2-gewichtete und diffusionsgewichtete MRT) sollten für Patienten mit einem höheren PML-Risiko in Erwägung gezogen werden.
- Bei Patienten, die zuvor keine immunsuppressive Therapie erhalten haben und Anti-JCV-Antikörper-positiv sind, ist das Maß der Anti-JCV-Antikörperantwort (Index) mit dem Risiko für PML assoziiert.
- Die aktuellen Daten weisen auf ein geringes Risiko einer PML bei einem Indexwert $\leq 0,9$ hin, das bei Werten oberhalb von 1,5 und bei Patienten, die mit Tysabri® länger als zwei Jahre behandelt wurden, deutlich ansteigt.
- Ein höheres Risiko für die Entwicklung einer PML liegt vor bei
 - Patienten mit Nachweis von Anti-JCV-Antikörpern, die länger als zwei Jahre mit Tysabri® behandelt worden sind und zuvor eine immunsuppressive Therapie erhalten haben, oder
 - Patienten mit einer hohen Anti-JCV-Antikörperantwort (Index), die länger als zwei Jahre mit Tysabri® und zuvor nicht immunsuppressiv behandelt worden sind.
- Patienten mit niedrigen Anti-JCV-Antikörperindexwerten und keiner vorangegangenen immunsuppressiven Therapie sollten ab einer zweijährigen Behandlungsdauer alle sechs Monate erneut auf Anti-JCV-Antikörper getestet werden.
- Weitere detaillierte Empfehlungen werden in Schulungsmaterialien zur Verfügung gestellt, die derzeit vorbereitet werden.

www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf

13. Plavina T et al.: Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2014;76(6):802-812

14. Wattjes MP et al.: Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis – establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(10):597-606

15. Blair NF et al.: Natalizumab-associated PML identified in the presymptomatic phase using MRI surveillance. *Neurology.* 2012;78(7):507-508

16. Mc Govern et al.: Asymptomatic progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab. *J Neurol.* 2013;260(2):665-667

17. McGuigan C et al.: Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(2):117-125

18. Rovira A et al.: Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus gu-

idelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(8):471-482

19. Richert N et al.: Imaging findings for PML in natalizumab-treated MS patients. *Mult Scler.* 2012;18(4):27-99

20. Yousry TA et al.: Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2012;72(5):779-787

21. Gheuens S et al.: Simultaneous PML-IRIS after discontinuation of natalizumab in a patient with MS. *Neurology.* 2012;78(18):1390-1393

// Ergänzende risikorelevante Informationen zu Arzneimitteln veröffentlicht: Zusammenfassungen von Risikomanagementplänen auf PharmNet.Bund //

T. LEUTENANTSMEYER

H. PALISSA

T. GRÜGER

N. PAESCHKE

(BfArM)

Die seit Dezember 2015 auf PharmNet.Bund veröffentlichten Zusammenfassungen von Risikomanagementplänen (RMP) ermöglichen Arzneimittelanwendern den ständigen Zugang zu Informationen über anwendungsbezogene Risiken und risikominimierende Maßnahmen. Die RMP-Zusammenfassungen informieren darüber hinaus über Pharmakovigilanzmaßnahmen, die zur Verbesserung der Informationslage im Sinne einer sichereren Pharmakotherapie durchgeführt werden. Die Veröffentlichung der RMP-Zusammenfassungen für die in Deutschland national zugelassenen Arzneimittel entspricht den Anforderungen des Arzneimittelgesetzes und ist ein weiterer Schritt der Bundesoberbehörden Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zu mehr Transparenz über wichtige Arzneimittelinformationen. Die RMP-Zusammenfassungen ergänzen die ebenfalls nach § 34 Abs. 1a AMG^{1,2} öffentlich im PharmNet.Bund-Portal³ verfügbaren Zusammenfassungen der öffentlichen Beurteilungsberichte (Public Assessment Reports) über Arzneimittel sowie die Gebrauchs- und Fachinformationen.

HINTERGRUND ZUM RISIKOMANAGEMENTPLAN

Zum Zeitpunkt der Zulassung ist es nicht möglich, Wirksamkeit oder potenzielle Risiken eines Arzneimittels in Packungsbeilage und Fachinformation umfassend zu beschreiben. Grund hierfür ist die begrenzte Datenlage, da ein Arzneimittel zum Zeitpunkt der Marktzulassung nur über einen bestimmten Zeitraum und nur an einer kleinen, ausgewählten Anzahl von Patienten getestet werden konnte. Bestimmte Nebenwirkungen kommen aber nur sehr selten (bei weniger als einem von 10.000 Patienten), nur bei bestimmten Patientengruppen (z.B. bei älteren Patienten), nur unter bestimmten Umständen (z.B. bei bestimmten Begleitmedikationen) oder nur bei bestimmter genetischer Veranlagung vor, sodass zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht alle Fakten über ein Arzneimittel bekannt sein können.

Zweck des Risikomanagementplans (RMP) ist daher, bekannte sowie vermutete Risiken mit maßgeblichem Einfluss auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels (wichtige oder bedeutende Risiken) sowie Wissenslücken zu beschreiben. Im RMP werden Strategien festgelegt, wie bekannten oder vermuteten Risiken im Interesse des Patientenschutzes in der Praxis begegnet werden kann (Risikominierungsmaßnahmen) und wie vermutete Risiken beziehungsweise Wissenslücken weiter abgeklärt werden können (Pharmakovigilanzmaßnahmen).

Zum Instrumentarium der sicheren Anwendung eines Arzneimittels gehören beispielsweise:

- Schulungsmaterialien, die dem Arzneimittelanwender zusätzlich zur Fach- und Gebrauchsinformation relevante Hinweise geben, auf welche Aspekte bei Anwendung und Behandlungsverlauf besonders zu achten ist.
- Kontrollierte Abgabesysteme, die zum Beispiel dafür sorgen, dass nur speziell geschulte Ärzte bestimmte Arzneimittel verordnen können.

- Wissenschaftliche Studien, die zum Ziel haben, über noch nicht hinreichend beschriebene oder vermutete Nutzen- oder Risikoaspekte weitere wissenschaftliche Erkenntnisse nach der Zulassung zu gewinnen. Aus den Ergebnissen dieser Studien sind dann gegebenenfalls weitere Maßnahmen zur Risikominimierung abzuleiten.

GESETZLICHE VORGABEN

Das Arzneimittelgesetz (AMG) sieht in § 22 Abs. 2 Nr. 5a⁴ seit dem 26.10.2012 (Inkrafttreten des 2. Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften)⁵ vor, dass mit dem Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels stets auch ein RMP eingereicht werden muss. Der RMP ist damit verpflichtender Bestandteil der Zulassung (Abschnitt 1.8.2 des Zulassungsdossiers).

Der RMP ist in § 4 Absätze 36 und 37 AMG definiert.⁶ Weitere Einzelheiten zu Aufbau und Struktur des RMP sind im Modul V des EU-Leitfadens zur Guten Pharmakovigilanzpraxis (GVP-Modul V, EMA-Guidelines on Good Pharmacovigilance Practices) festgelegt.⁷

Durch die Richtlinie 2010/84/EU wurden die Arzneimittelbehörden im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) nach Artikel 106 Buchstabe c der EU-Richtlinie 2001/83/EG dazu verpflichtet, RMP-Zusammenfassungen zu veröffentlichen. In Deutschland wurde dies in § 34 Abs. 1a Nr. 3 AMG umgesetzt.

INHALT UND STRUKTUR DER ZUSAMMENFASSUNG EINES RISIKOMANAGEMENTPLANS

Der RMP wird zusammen mit anderen Zulassungsunterlagen vom Inhaber beziehungsweise Antragsteller als verpflichtender Teil einer Zulassung entworfen und mit den anderen Unterlagen entsprechend der Zuständigkeit des jeweiligen Arzneimittels beim BfArM oder PEI zur Genehmigung eingereicht. Bei einem rein nationalen Zulassungsverfahren werden diese Unterlagen von BfArM oder PEI bewertet. Bei einem dezentralen Zulassungsverfahren (DCP, Decentralised Procedure) oder einem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MRP, Mutual Recognition Procedure) wird die RMP-Bewertung von der Zulassungsbehörde des federführenden EU-Mitgliedstaates, des sog. Referenzmitgliedstaates (RMS, Reference Member State) vorgenommen. Die Zulassungsbehörden der anderen beteiligten Mitgliedstaaten (CMS, Concerned Member States) haben dabei das Recht, eigene Bewertungen und Kommentare zur Gestaltung des RMP abzugeben. Kommt es zu einer einvernehmlichen Entscheidung, erteilen alle beteiligten Länder jeweils eine nationale Zulassung. Bei unterschiedlichen Auffassungen der beteiligten Länder wird die endgültige Fassung in den jeweiligen für das Verfahren zuständigen EU-Gremien abgestimmt und entschieden. Erst wenn eine insgesamt positive Bewertung des Zulassungsantrags –

Abbildung: Inhalte und Gliederung des Abschnitts VI des RMP

(Teile der Zusammenfassung des öffentlichen Bewertungsberichts eines Arzneimittels und RMP-Zusammenfassung)

Der RMP besteht entsprechend dem Modul V des EMA-Leitfadens für gute Pharmakovigilanzpraxis (GVP-Modul V) im Wesentlichen aus sieben Abschnitten. Dabei muss vom pharmazeutischen Unternehmer die in der Leitlinie zum Format des Risikomanagementplans¹ vorgegebene Form eingehalten werden.

Die Zusammenfassung des Risikomanagementplans ist in Abschnitt VI enthalten, der sich in zwei Unterabschnitte gliedert:

- Unterabschnitt VI.1. enthält Tabellen, welche in die Zusammenfassung des öffentlichen Beurteilungsberichts (Public Assessment Report, PAR) nach § 34 Abs. 1a Nr. 2 AMG einfließen.
- Unterabschnitt VI.2. enthält die Elemente der öffentlichen Zusammenfassung des RMP nach § 34 Abs. 1a Nr. 3 AMG.

Hinweis: Den Veröffentlichungen der RMP-Zusammenfassungen durch BfArM/PEI auf PharmNet.Bund können in der Regel Informationen über beide Unterabschnitte, d.h. Teil VI.1. und Teil VI.2., entnommen werden.

1. EMA: Guidance on format of the risk management plan (RMP) in the EU – in integrated format. 25 July 2013, EMA/465932/2013 Rev.1; www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/11/WC500134650.pdf

RMP-Zusammenfassung Teil VI.1.

enthält vier Elemente zur Arzneimittelsicherheit, die in die Zusammenfassung des öffentlichen Beurteilungsberichts einfließen
(Elements for Summary Tables in the (E)PAR)

VI.1.1
Sicherheitsbedenken
(Summary Table of
Safety Concerns)

Tabelle mit den im Teil II
des RMP gefundenen
Sicherheitsbedenken
(wichtige identifizierte
Risiken, wichtige potenzielle
Risiken und fehlende
Informationen)

VI.1.2
Sicherheitsstudien (PASS)
(Table of on-going and
planned Safety Studies in
the Post-authorisation
Pharmacovigilance
Development Plan)

Tabelle mit den im Teil III
des RMP genannten
laufenden und geplanten
Sicherheitsstudien
(mit Zielsetzung und
Zeitplan)

VI.1.3
Beauftragte Wirksamkeits-
studien (PAES)
(Summary of Post
Authorisation Efficacy
Studies in the
Development Plan)

Tabelle mit den im Teil IV
des RMP genannten
laufenden und geplanten
Wirksamkeitsstudien
(mit Zielsetzung und
Zeitplan)

VI.1.4
Routine- und beauftragte
Zusatzmaßnahmen zur Risiko-
minimierung
(Summary Table of Risk
Minimisation Measures)

Tabelle mit den im Teil V
des RMP festgelegten
**Routine- und Zusatz-
maßnahmen**
zur Risikominimierung für
jeden der im Abschnitt
VI.1.1 genannten
Sicherheitsbedenken

RMP-Zusammenfassung Teil VI.2.

enthält sieben Elemente zur Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels, Pharmakovigilanz- und Risikominimierungsmaßnahmen sowie zu wesentlichen Änderungen (Elements for a Public RMP Summary)

VI.2.1 Overview of Disease Epidemiology
Übersicht über die Epidemiologie (Entstehung und Verbreitung) der behandelten Erkrankung

VI.2.2 Summary of Treatment Benefits
Zusammenfassung der Behandlungsvorteile (auch gegenüber anderen Behandlungsmethoden)

VI.2.3 Unknowns relating to Treatment Benefits
Unbekanntes bezüglich der Behandlungsvorteile (z. B. bestimmte Personengruppen)

VI.2.4 Summary of Safety Concerns
Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

VI.2.5 Summary of Risk Minimisation Measures by Safety Concern
Zusammenfassung der Risikominimierungsmaßnahmen

VI.2.6 Planned Post Authorisation Development Plan
Geplante Maßnahmen zum Kenntniserwerb zu Sicherheit und Wirksamkeit nach Markteinführung

VI.2.7 Summary of Changes to the Risk Management Plan over Time
Chronologische Zusammenfassung der wesentlichen Änderungen des RMP

und damit auch des RMP einschließlich dessen Zusammenfassung – vorliegt, kann die Zulassung für ein Arzneimittel erteilt werden.

Die öffentliche Zusammenfassung des RMP enthält nach GVP-Modul V, Absatz V. B.12.1, in der Regel folgende Informationen (Abbildung Seite 23):

- VI.2.1. Überblick über die Verbreitung und Ursachen der Erkrankung (Epidemiologie)
- VI.2.2. Zusammenfassung über den therapeutischen Nutzen eines Arzneimittels auf Grundlage der wichtigsten Studien, die beim Antrag auf Marktzulassung durchgeführt und eingereicht wurden
- VI.2.3. Beschreibung von Patientengruppen, bei denen die Anwendungserfahrungen noch gering sind (z. B. Bevölkerungsgruppen, bei denen das Arzneimittel nicht untersucht wurde) oder bei denen vermutet wird, dass die Wirksamkeit erhöht oder vermindert ist
- VI.2.4. Tabellarische Zusammenfassung
 - o des derzeitigen Kenntnisstandes zu den wichtigsten bekannten Risiken des Arzneimittels sowie Hinweise, wie diese vermieden oder minimiert werden können
 - o des derzeitigen Kenntnisstandes zu den wichtigsten vermuteten Risiken des Arzneimittels mit Begründung für diese Vermutung
 - o von noch nicht vorliegenden Informationen, welche zum Zeitpunkt der Marktzulassung noch nicht hinreichend bekannt sind, die jedoch einen Einfluss auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis haben könnten und daher vom Arzneimittelhersteller gesammelt und der Behörde gemeldet werden müssen (z. B. Erkenntnisse über die Langzeitanwendung des Arzneimittels, Anwendung bei bestimmten, bislang nicht in Studien untersuchten Patientengruppen)
- VI.2.5. Tabellarische Zusammenfassung der den einzelnen Sicherheitsbedenken zugeordneten zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen (zum Beispiel Schulungsmaterialien, kontrollierte Abgabesysteme), die die sichere Anwendung des Arzneimittels gewährleisten sollen
- VI.2.6 Übersicht über die geplanten oder gegebenenfalls behördlich angeordneten Studien, die nach Erteilung der Zulassung durchgeführt werden und neue Erkenntnisse über die Sicherheit und den Nutzen des Arzneimittels liefern sollen
- VI.2.7 Tabellarische Aufstellung von Änderungen des RMP, die im Laufe des Lebenszyklus des Arzneimittels vorgenommen wurden.

WIE WERDEN RMP-ZUSAMMENFASSUNGEN GEPRÜFT UND VERÖFFENTLICHT?

Die RMP-Zusammenfassung ist ein integraler Teil des RMP und wird von BfArM, PEI oder einer anderen Zulassungsbehörde zusammen mit allen anderen Abschnitten des RMP beurteilt.

Bei der RMP-Zusammenfassung wird geprüft, ob deren Inhalt mit den anderen Teilen des RMP übereinstimmt. Außerdem wird darauf geachtet, dass – im Gegensatz zu anderen Teilen des RMP – für Laien verständliche Formulierungen verwendet werden. Zudem wird wie bei allen anderen Teilen des RMP überprüft, ob das im GVP-Modul V vorgegebene Format eingehalten wurde (GVP V.B. 15.e).

Die RMP werden im Kontext europäischer Zulassungsverfahren wie die anderen Zulassungsunterlagen auch in englischer Sprache eingereicht. Die vom BfArM/PEI veröffentlichten RMP-Zusammenfassungen sind entsprechend in englischer Sprache verfasst. Der RMP-Zusammenfassung ist ein standardisiertes Vorblatt vorangestellt, dem administrative Informationen, u. a. über Wirkstoff, Wirkstärke, Darreichungsform, ATC-Code, das verantwortliche pharmazeutische Unternehmen und Genehmigungsdatum des RMP, zu entnehmen sind.

BfArM/PEI veröffentlichen seit Dezember 2015 RMP-Zusammenfassungen von national zugelassenen Arzneimitteln auf PharmNet.Bund, während RMP-Zusammenfassungen zu zentral zugelassenen Arzneimitteln von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) veröffentlicht werden und auf deren Internetseiten zu finden sind.^{8,9}

UNTERSCHIED ZWISCHEN FACH-UND GEBRAUCHSINFORMATION, ZUSAMMENFASSUNG EINES ÖFFENTLICHEN BEURTEILUNGSBERICHTS UND DER RMP-ZUSAMMENFASSUNG EINES ARZNEIMITTELS

Fach- und Gebrauchsinformationen, der Öffentliche Beurteilungsbericht und die Zusammenfassung des RMP dienen jeweils unterschiedlichen Zwecken und ergänzen sich gegenseitig. Sie sind wichtige Instrumente, um Fachkreise, Patienten sowie die allgemeine Öffentlichkeit über Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels zu informieren.

Informationen für die Fachkreise zur sicheren Anwendung eines Arzneimittels sind der Fachinformation zu entnehmen. Patienten finden entsprechende Angaben in der Gebrauchsinformation (Packungsbeilage), welche der Arzneimittelpackung beiliegt.

Die Zusammenfassung des öffentlichen Beurteilungsberichts (Public Assessment Report, PAR) beschreibt die wichtigsten Eigenschaften eines Arzneimittels und erläutert, wie die zuständige Zulassungsbehörde Risiken und Nutzen eines Arzneimittels als Grundlage für die Zulassungserteilung bewertet hat. RMP-Zusammenfassungen werden für Anwender von Arzneimitteln (Patienten, Ärzte, Pflegepersonal, Apotheker) oder sonstige Akteure im Gesundheitswesen (z. B. Landesbehörden, Patientenorganisationen, Krankenkassen) veröffentlicht, um darüber zu informieren, wie die bedeutenden oder wichtigsten Anwendungsrisiken eines Arzneimittels minimiert oder vermieden werden können beziehungsweise welche Sicherheitsstudien zum Arzneimittel durchgeführt werden, um noch nicht hinreichend abgeklärte Risiken näher zu charakterisieren.

NICHT JEDES ARZNEIMITTEL HAT EINE RMP-ZUSAMMENFASSUNG

Pharmazeutische Unternehmer, die bei einer EU-Zulassungsbehörde einen Antrag auf eine Marktzulassung stellen, müssen seit dem 26.10.2012 einen RMP als Teil der Zulassungsunterlagen zur Bewertung einreichen. Für Arzneimittel, deren Zulassung vor dem 26.10.2012 beantragt wurde und die noch keinen RMP haben, kann dieser notwendig werden, wenn sich die Zulassung in wichtigen Punkten ändert, z. B. bei einer Erweiterung der Anwendungsgebiete. Ausgenommen von der RMP-Pflicht sind registrierte homöopathische Arzneimittel nach § 38 AMG und traditionelle pflanzliche Arzneimittel nach § 39a AMG.¹⁰

BfArM und PEI veröffentlichen schrittweise RMP-Zusammenfassungen für alle national zugelassenen Arzneimittel, zunächst für solche, die nach dem dezentralen Verfahren (DCP) oder dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MRP) zugelassen wurden. DCP und MRP sind von der zuständigen Koordinierungsgruppe CMDh (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – human) geführte Zulassungsverfahren, die die gleichzeitige Erteilung harmonisierter nationaler Zulassungen in mehreren Ländern des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) zum Ziel haben. Hierbei liegt die Priorität der Veröffentlichung auf Neuzulassungen von Originalpräparaten, d. h. von solchen Arzneimitteln, die als erstes mit einem bestimmten neuen Wirkstoff oder einer festen Kombination mehrerer Wirkstoffe in den Verkehr gebracht werden. Danach werden auch RMP-Zusammenfassungen zu Generika (Nachahmerpräparate) für die Veröffentlichung berücksichtigt.

Das BfArM veröffentlicht auf seiner Website eine monatlich aktualisierte Liste von Präparaten, zu denen bereits eine RMP-Zusammenfassung in PharmNet.Bund eingestellt worden ist.¹¹

REFERENZEN

1. § 34 Abs. 1a Nr. 2 des Arzneimittelgesetzes; www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/_34.html

2. Art. 106 Buchstabe c der Richtlinie 2001/83/EG, geändert durch Richtlinie 2010/84/EU; eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0083-20121116

3. Arzneimittel-Informationssystem des PharmNet.Bund-Portals, www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html

4. § 22 Abs. 2 Nr. 5a des Arzneimittelgesetzes; www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/_22.html

5. Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 19.10.2012; www.bundesgerichtshof.de/SharedDocs/Downloads/DE/Bibliothek/Gesetzesmaterialien/17_wp/arzneimittelr2/bgbl.pdf

6. § 4 Abs. 36 und 37 des Arzneimittelgesetzes; www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/_4.html

7. EMA-Leitfaden für gute Pharmakovigilanzpraxis, Modul V (englisch); www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf

8. Art. 26 Abs. 1 Buchstabe c der Verordnung (EG) 726/2004, geändert durch Verordnung (EU) 1235/2010; eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:02004R0726-20130605

9. Öffentliche Beurteilungsberichte und Zusammenfassungen von Risikomanagementplänen auf der Internetpräsenz der EMA (englisch); www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp

10. Fragen und Antworten zur Implementierung der Pharmakovigilanzgesetzgebung EMA/228816/2012 vom 30.11.2012, Fragen 3.6. und 3.7.; www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/05/WC500127658.pdf

11. Liste der Veröffentlichungen von Zusammenfassungen von Risikomanagementplänen; www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RMP/liste-rmp-summary.xlsx

GIBT ES UNTERSCHIEDE ZWISCHEN RMP-ZUSAMMENFASSUNGEN ZU ARZNEIMITTELN MIT DEM GLEICHEN WIRKSTOFF?

Wenn Zulassungen von Arzneimitteln mit unterschiedlichen Indikationen oder Darreichungsformen des gleichen Wirkstoffs erteilt worden sind, können sich diese unterscheiden. Die mit den Zulassungsunterlagen eingereichten RMP enthalten in diesen Fällen unterschiedliche Informationen zu Wirksamkeit und Sicherheit, die aus unterschiedlich festgelegten Kriterien der zugrunde liegenden Studienprotokolle resultieren.

Für mehrere Wirkstärken eines Arzneimittels der gleichen oder vergleichbaren Darreichungsform wird in der Regel nur ein RMP eingereicht, gegebenenfalls mit entsprechender Differenzierung der bedeutenden Risiken. Daher sind auf PharmNet.Bund oftmals identische RMP für wirkstoffgleiche, sich jedoch in der Wirkstärke unterscheidende Arzneimittel zu finden.

Antragsteller für generische Zulassungen (sog. Nachahmerpräparate) sind angehalten, sich möglichst eng am RMP der Originalzulassung zu orientieren. Eine Ausnahme bilden Sicherheitsaspekte, die spezifisch für ein Arzneimittel darzustellen sind, zum Beispiel im Hinblick auf die verwendeten Hilfsstoffe.

AKTUALISIERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG VON RISIKOMANAGEMENTPLÄNEN

Ändert sich der Kenntnisstand zu den im RMP beschriebenen bedeutenden Arzneimittelrisiken, wird der RMP aktualisiert. Dies kann auch eine Aktualisierung der RMP-Zusammenfassung zur Folge haben. Derart aktualisierte RMP sowie neue RMP sind in der monatlich aktualisierten Liste auf der BfArM-Homepage (www.bfarm.de) aufgeführt.

EUROPAWEITE HARMONISIERUNG DER RISIKOMANAGEMENTPLÄNE UND VERÖFFENTLICHUNG DER SICHERHEITSBEDENKEN (SUMMARY OF SAFETY CONCERNS) DES RMP AUF DER WEBSITE DER CMDH

Seit Februar 2016 wird der pharmazeutische Unternehmer regulär zum Abschluss von Arzneimittelzulassungsverfahren und Variationen (europäisch regulierte Anzeige von Änderungen der Zulassung eines Arzneimittels) gebeten, das im RMP enthaltene Summary of Safety Concerns zu einem Wirkstoff in Zulassungsverfahren und Verfahren der gegenseitigen Anerkennung) zu schicken. Ziel dieser Harmonisierung ist es, Sicherheitsbedenken zu einem Wirkstoff europaweit einheitlich darzustellen und auf einem gemeinschaftlichen Portal (www.hma.eu/464.html) zur Verfügung zu stellen.

FAZIT

RMP-Zusammenfassungen von national und dezentral zugelassenen Arzneimitteln werden von BfArM und PEI kontinuierlich im Arzneimittelinformationssystem auf PharmNet.Bund veröffentlicht. Anwendern und sonstigen Akteuren im Gesundheitswesen stehen damit spezielle Informationen über den Risikomanagementplan eines in Deutschland zugelassenen Arzneimittels zur Verfügung. Den RMP-Zusammenfassungen sind dabei neben den Fach- und Gebrauchsinformationen wichtige Informationen zu einem effizienten Risikomanagement zu entnehmen. Dazu gehören risikominimierende Maßnahmen, wie z. B. beauftragtes Schulungsmaterial oder Pharmakovigilanzmaßnahmen, die der Gewinnung neuer sicherheitsrelevanter Informationen über Arzneimittel dienen.

// EURD-Liste – Was und wofür ist das? //

A. BLUMBERG
(BfArM)

Die Bewertung von periodischen Arzneimittelsicherheitsberichten (Periodic Safety Update Reports, PSURs) ist ein wichtiger Bestandteil der Arzneimitteltherapiesicherheit. Die EURD-Liste (List of EU reference dates and frequency of PSUR submission) listet alle Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen auf, für die die Vorlagefristen für PSURs in der EU harmonisiert festgelegt sind. Für diese Stoffe erfolgt eine einheitliche europäische Beurteilung im Rahmen von PSUSA-Verfahren (PSUSA=Periodic Safety Update Single Assessment).

Nach der Zulassung von Arzneimitteln sind die pharmazeutischen Unternehmer gesetzlich verpflichtet, in regelmäßigen Abständen periodische Arzneimittelsicherheitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSURs) vorzulegen. In diesen Berichten sind Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln mit bestimmten Wirkstoffen/Wirkstoffkombinationen in einer vorgegebenen, strukturierten Form darzustellen und kritisch auszuwerten. Die PSURs sind für die zuständigen Behörden wichtige Dokumente für die Nutzen-Risiko-Bewertung von Wirkstoffen und Arzneimitteln.

Für Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen, die auf der EURD-Liste stehen, sind die Vorlagedaten für periodische Sicherheitsberichte innerhalb der EU vereinheitlicht. Zu dem in der Liste angegebenen Einreichungsdatum (submission date) müssen alle pharmazeutischen Unternehmer, die in der EU eine Zulassung für Arzneimittel mit dem entsprechenden Wirkstoff/der entsprechenden Wirkstoffkombination haben, einen PSUR vorlegen. Dies ist unabhängig davon, in welcher Indikation und Darreichungsform, in welchem Land der EU oder auf Grundlage welcher Verfahrensart die Arzneimittel zugelassen sind. Die Harmonisierung der Vorlagedaten ist Voraussetzung dafür, eine einheitliche Nutzen-Risiko-Bewertung der Wirkstoffe zu einem verbindlichen Zeitpunkt auf EU-Ebene vornehmen zu können. Diese Bewertung erfolgt im Rahmen von sogenannten PSUSA-Verfahren (Periodic Safety Update Single Assessment).

Die rechtliche Grundlage für die Harmonisierung der PSUR-Vorlagedaten wurde durch Änderungen der Gesetzgebung im Bereich der Pharmakovigilanz im Juli 2012 geschaffen.¹ Die EURD-Liste wird auf der Webseite der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA veröffentlicht.² Die erstmalige Publikation erfolgte am 01.10.2012; Änderungen sind monatlich möglich. Die Liste umfasst derzeit fast 3.400 Stoffe und Stoffkombinationen. Die in der EURD-Liste angegebenen Vorlagedaten sind rechtlich bindend.

STRUKTUR DER EURD-LISTE

Die Liste inklusive aller Angaben und unterstützenden Dokumente ist nur in englischer Sprache verfügbar. Die Wirkstoffe sind alphabetisch geordnet. Für jeden Wirkstoffeintrag wird eine Reihe von administrativen Angaben spezifiziert (Tabelle und Abbildung, Seite 28).

Geänderte oder neue Einträge im Vergleich zum Vormonat werden rötlich markiert.

Einige Einträge betreffen einen Monowirkstoff und eine/mehrere Wirkstoffkombination/en oder auch mehrere verschiedene Wirkstoffkombinationen, sofern die Bewertung in einem gemeinsamen PSUSA-Verfahren unter Pharmakovigilanzaspekten sinnvoll erscheint

Tabelle: Übersicht über die Angaben in der EURD-Liste

Art der Angabe	Erläuterung
Active substance/combination of active substances	zu beachten sind Einschränkungen (z. B. auf bestimmte Darreichungsformen oder Indikationen)
European Union Reference Date (EURD)	Datum der ersten Zulassung des Wirkstoffes/ der Wirkstoffkombination in der EU
PSUR Submission Frequency	zeitlicher Abstand, in dem PSURs vorzulegen sind
Data lock Point (DLP)	Stichtag, bis zu dem der PSUR alle Daten umfassen muss
Submission date	Einreichungsdatum für den PSUR
Next DLP/next submission date	nur für Stoffe mit einer PSUR-Frequenz unter einem Jahr
Are PSURs required for products referred to in Articles 10(1), 10a, 14, 16a of Directive 2001/83/EC as amended?	Angabe (Yes/No), ob PSURs für Arzneimittel, für die eigentlich eine Ausnahmegenehmigung (waiver) besteht (z.B. Generika), eingereicht werden müssen
Publication Date	Datum der ersten Veröffentlichung des Eintrages oder der Änderung von DLP und/oder PSUR-Frequenz
Notes	Hinweise, warum ein Eintrag aufgenommen/geändert wurde, und Angabe, sofern kurzfristig ein PSUR gefordert wird („ad hoc PSUR“)
Procedure number of the PSUR single assessment	Verfahrensnummer, die letzten 6 Stellen (YYYYMM) entsprechen dem Jahr und Monat des DLP
Procedure number of the PSUR single assessment procedure (Next DLP)	Verfahrensnummer des nächsten Verfahrens – nur für Stoffe mit einer PSUR-Frequenz unter einem Jahr
PRAC representative of the PSUR single assessment procedure	Name des Mitgliedes des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) des Mitgliedslandes, welches die Federführung in dem Verfahren hat
(Lead) Member State of the PSUR single assessment procedure	Mitgliedsland, das die Federführung in dem Verfahren hat
Centrally authorised product(s) (CAP)	Angabe, ob zentrale Zulassungen für den Stoff existieren
Nationally authorised product(s) (NAP)	Angabe, ob nationale Zulassungen für den Stoff existieren

Active substances and combinations of active substances	European Union reference date (EURD) Not Available* = EURD not provided during the consultation phase	PSUR Submission Frequency	DLP	Submission date (According to the timelines defined in GVP Module VII, Section A)
(18f) fludeoxyglucose	14.11.1994	3 years	30.11.2017	28.02.2018
1,3-butanediol / cinchocaine hydrochloride / dexamethasone	23.09.1983	13 years	15.05.2025	13.08.2025
125I-human serum albumin	15/12/1989	13 years	15.12.2025	15.03.2026
131I-6-iodo-norcholesterol	21/06/1990	13 years	21.06.2025	19.09.2025
¹³ C-urea	14.08.1997	5 years	15.01.2018	15.04.2018
1-propanol / 2-propanol / 2-biphenylol	23.10.1980	5 years	23.10.2019	21.01.2020
1-propanol / 2-propanol / lactic acid	07.09.1981	5 years	07.09.2019	06.12.2019

Abbildung: Ausschnitt aus der EURD-Liste (Spalten A–E und Zeilen 18–25)²

WAS IST SONST NOCH WICHTIG?

Voraussetzung für die Aufnahme eines Wirkstoffes/einer Wirkstoffkombination in die EURD-Liste ist, dass dieser Wirkstoff/diese Wirkstoffkombination generell in mehr als einem Mitgliedsland der EU zugelassen ist. Unerheblich ist dabei, ob einzelne pharmazeutische Unternehmer nur eine Zulassung in einem Mitgliedsland haben.

Sind spezielle Salze, Ester usw. eines Wirkstoffs in einem Eintrag aufgeführt, so gilt das entsprechende Verfahren nur für Arzneimittel mit dem entsprechenden Salz, Ester usw. Entsprechend sind auch nur für diese Arzneimittel PSURs vorzulegen. In allen anderen Fällen gilt der Stoffeintrag für alle Salze, Ester usw. des Wirkstoffs.

Durch die Aufnahme von Stoffen in die EURD-Liste können Vorlagefristen festgelegt werden, die deutlich über den Standardzeitraum von drei Jahren hinausgehen. Dadurch wird eine risikobasierte Anpassung der PSUR-Vorlagefristen ermöglicht. Dieser Standardzeitraum galt bis Juli 2012 (Inkrafttreten der Änderungen der Gesetzgebung im Bereich der Pharmakovigilanz) für alle Arzneimittel und gilt jetzt nur noch für Wirkstoffe, die nicht auf der Liste stehen und für die keine anderweitigen Festlegungen auf nationaler Ebene getroffen wurden.

Änderungen der EURD-Liste sind möglich, wobei sowohl die Aufnahme neuer als auch die Streichung vorhandener Stoffe/Stoffkombinationen sowie Änderungen der Vorlagedaten vorgenommen werden können. Pharmazeutische Unternehmer können ebenso wie die EU-Mitgliedsländer entsprechende Anträge einreichen. Änderungen können aber auch Teil der Schlussfolgerungen verschiedener Verfahren sein, so kann zum Beispiel im Rahmen der Beurteilung eines PSURs eine neue PSUR-Frequenz festgelegt werden. Anträge zur Änderung der EURD-Liste sind an die EMA zu richten.

Listenänderungen werden monatlich nach der Konsultation des PRAC durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) und die Koordinierungsgruppe für dezentrale Verfahren und Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (CMDh) beschlossen und publiziert.

Geänderte oder neu hinzugekommene Vorlagedaten in der EURD-Liste sind generell sechs Monate nach Publikation rechtlich verbindlich. Die Anpassung der PSUR-Vorlage an die EURD-Liste liegt in der Verantwortung der pharmazeutischen Unternehmer.

Unabhängig von den Festlegungen in der EURD-Liste haben die einzelnen EU-Mitgliedsländer und die EMA das Recht, jederzeit einen PSUR aus Sicherheitsgründen (ad hoc) anzufordern.

Umfangreiche Hinweise zu den verschiedenen Angaben in der EURD-Liste und weitere Informationen zur EURD-Liste, zum Beispiel zur Beantragung von Listenänderungen, gibt die „Introductory cover note to the List of European Union reference dates and frequency of submission of Periodic Safety Update Reports“.³

REFERENZEN

1. Art. 107c der Richtlinie 2001/83/EG, geändert durch Richtlinie 2010/84/EU; <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1456744281880&uri=CELEX:32010L0084>

2. EMA: European Medicines Agency publishes list of EU reference dates and frequency of PSUR submission. 01/10/2012; www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/09/news_detail_001616.jsp

3. EMA: Introductory cover note to the List of European Union reference dates and frequency of submission of Periodic Safety Update Reports. 29/10/2015, EMA/606369/2012 Rev.14

FAZIT

Die Harmonisierung von Vorlagedaten für PSURs ist die Voraussetzung für eine einheitliche Bewertung von Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen auf EU-Ebene. Die EURD-Liste führt alle Substanzen auf, für die eine derartige Harmonisierung vorgenommen wurde und gibt die administrativen Daten wie die PSUR-Frequenz und das Einreichungsdatum vor. Die in der Liste angegebenen Vorlagedaten sind rechtlich verbindlich.

// Immunmodulatorische Wirkung von Outer Membrane Vesicles – Stand der Forschung und Implikationen für die Arzneimittelsicherheit //

T. WALLER

(Universität Bonn,
Poliklinik für
Parodontologie, Zahnerhaltung und präventive Zahnheilkunde)

K. GÖTZ

I. SPREITZER

I. BEKEREDJIAN-DING

(PEI)

Einige neuere Impfstoffe verwenden als Träger für die Impfantigene sogenannte outer membrane vesicles (OMV), lipophile, Lipopolysaccharid-haltige (LPS) Vesikel, die von gramnegativen Bakterien sezerniert werden. Sie besitzen immunmodulatorische Eigenschaften und verbessern als Adjuvans die Impfantwort. Wichtig für die Arzneimitteltestung und -sicherheit ist, dass die OMV-basierten Impfstoffe die Besonderheit aufweisen, durch den hohen Gehalt an LPS und anderen Endotoxinen Fieber auslösen zu können. Die Aussagekraft der herkömmlichen Standardtests zum Nachweis von fieberinduzierenden Substanzen im Rahmen der Arzneimittelprüfung ist jedoch eingeschränkt. Der folgende Artikel beleuchtet zunächst anhand eigener Daten die immunmodulatorische Wirkung von OMV auf humane Immunzellen. Hier wurde die Rolle der OMV von *Porphyromonas gingivalis*, einem Bakterium der Mundflora, im Kontext der häufigsten chronisch-inflammatorischen Infektionskrankheit – der Parodontitis – untersucht, welche durch Zerstörung der zahntragenden Strukturen heute den häufigsten Grund für Zahnverlust darstellt. Auf dieser Basis werden die regulatorischen Probleme vorgestellt, die bei der Zulassung und Chargenprüfung OMV-enthaltender Impfstoffe auftreten können.

WAS SIND OMV?

OMV sind Proteolipid-Vesikel, die mit einer Größe von 50–200 nm von den meisten gramnegativen Bakterien abgeschnürt werden und somit Bestandteile der äußeren Membran, wie z. B. Lipopolysaccharide (LPS), und Periplasma enthalten. Sie dienen möglicherweise dazu, bakterielle Virulenzfaktoren über die Epithelschranke hinweg in die tieferen Schichten des Gewebes und sogar in das Innere der Wirtszellen zu transportieren,¹ um dort die Immunantwort zu ihrem Vorteil zu modulieren. Bei der Freisetzung dieser Vesikel handelt es sich um einen aktiven energieabhängigen Prozess. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die Vesikel dem Bakterium einen Überlebensvorteil bringen.²

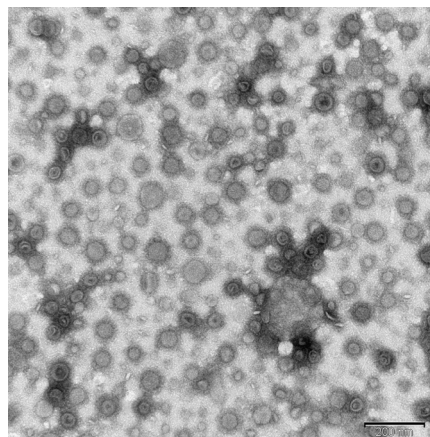


Abbildung 1:
Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme eines *P. gingivalis* OMV Isolates

Quelle: Marcel Prax und Klaus Boller (PEI)

OMV IN VAKZINEN

Im Gegensatz zu synthetischen partikulären Substanzen, die bei Impfstoffen eingesetzt werden, stellen die OMV ein spezielles System dar, in dem das Antigen und das Vesikel in natürlicher Weise verbunden sind und direkt vom Pathogen isoliert werden können. OMV sind auch bei schwankenden Temperaturen und unterschiedlichen Umgebungen stabil und ferner nicht replizierend, weshalb sie ein sicheres Agens für Immunisierungen darstellen. Ihre Eigenschaft, Antikörper- und T-Zell-Antworten zu verstärken, indem sie Rezeptoren der angeborenen Immunität (über Mustererkennungsrezeptoren,

PRR, pattern recognition receptor) aktivieren, macht sie zu einem geeigneten Adjuvans. OMV sind biotechnologisch und in Masse herstellbar bzw. modifizierbar (z. B. in Bezug auf ihren Endotoxingehalt) und stellen so ein komplexes Trägersystem für Impfstoffantigene dar.

Obwohl OMV eine interessante Impfstoffplattformtechnologie zur Entwicklung von neuen Impfstoffen darstellen und bereits einige universitäre Gruppen und pharmazeutische Hersteller an der Entwicklung OMV-enthaltender Impfstoffe gegen gramnegative Infektionserreger arbeiten, darf man davon ausgehen, dass das Potenzial dieser Technologie noch längst nicht ausgeschöpft ist.^{3,4} In Europa kam es bislang zur Zulassung von zwei OMV-enthaltenden Impfstoffen: Bexsero[®], ein Impfstoff gegen Meningokokken der Gruppe B,⁵ ist Teil der Impfpflicht für Säuglinge und Kleinkinder in Großbritannien. Bezüglich seiner Wirksamkeit ist wichtig, dass die enthaltenen OMV mit einem Kürzel versehen sind, wie z. B. NZ (Neuseeland), das auf die regionale Verbreitung der Meningokokkenstämme zurückgeht. Das kann bedeuten, dass der induzierte Antikörperschutz nur gegen diesen Stamm gerichtet sein könnte und der Impfstoff daher nur in diesen geografischen Regionen wirksam wäre. Im zugelassenen Bexsero[®]-Impfstoff sind daher zusätzlich „universelle“ Impfantigene aus Meningokokken enthalten, um einen weltweit wirksamen Schutz bieten zu können.

Vaxelis[®] ist ein hexavalenter Impfstoff für die Grundimmunisierung von Säuglingen gegen Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten, Hepatitis B, Poliomyelitis und *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib). Er wurde von der Europäischen Kommission im Februar 2016 zugelassen und enthält als Trägerprotein für das Kapselpolysaccharid von *H. influenzae* Typ b einen Membranproteinkomplex aus Meningokokken, der ähnlich den OMV in Bexsero[®] dreidimensionale Strukturen ausbildet und vornehmlich über Toll-like-Rezeptor 2, einen immunologischen Sensor für bakterielle Lipoproteine, erkannt wird.⁶ Seine Wirksamkeit und Sicherheit wurde in den klinischen Zulassungsstudien belegt.^{7,8}

OMV UND PARODONTITIS

Ein prototypischer OMV-Produzent ist *Porphyromonas gingivalis*, ein Bakterium, welches als keystone pathogen⁹ eine maßgebliche Rolle bei der Entstehung von Parodontitis spielt. Parodontitis ist die häufigste, mit einer dysbiotischen Mikroflora einhergehende, chronisch-entzündliche Erkrankung, die aufgrund ihrer systemischen Komplikationen, wie z. B. Atherosklerose, Diabetes mellitus und rheumatoide Arthritis, eine gesundheitspolitische Herausforderung darstellt. Bei der Parodontitis findet sich ein bakterieller Biofilm, der im Gewebe die Ausschüttung von inflammatorischen Mediatoren anregt und den Abbau von Kollagen und Knochen stimuliert. Es entstehen Zahnfleischtaschen, Blutungen und schließlich Zahnverlust. *P. gingivalis* besitzt Pathogenitätsfaktoren, die einerseits immunsuppressiv wirken und dadurch das Wachstum des Biofilms begünstigen und andererseits das lokale Entzündungsgeschehen fördern.¹⁰

Heute besteht die konventionelle Therapie aus mechanischer Dekontamination unter Antibiotikagabe. Da der Therapieerfolg von der Compliance der Patienten abhängt und in etwa zehn Prozent der Fälle rasch progrediente Verläufe zu beobachten sind, wird nach neuen Therapiemöglichkeiten gesucht.

ENDOTOXINTOLERANZ

Die Erkennung von Lipopolysaccharid (LPS), das häufig als Endotoxin bezeichnet wird, durch den Toll-like-Rezeptor 4 (TLR4) spielt eine zentrale Rolle im Verlauf der Sepsis durch gramne-



Abbildung 2:
Klinisches Bild einer durch
Parodontitis ausgelösten
Knochenläsion

A: 8 mm tiefe Zahnfleischtasche

B: Intraossärer Defekt bei parodontalchirurgischem Eingriff

Quelle: Tobias Waller, Bonn

gative Erreger.¹¹ Bei wiederholter Exposition der Immunzelle gegenüber LPS manifestiert sich darüber hinaus das Phänomen einer spezifischen Form der immunologischen Anergie, die als Endotoxintoleranz bezeichnet wird. Anergie beschreibt das Fehlen einer Immunreaktion auf einen Stimulus. Interessanterweise beschreibt der Zustand der Endotoxintoleranz das Fehlen von TNF nach Restimulation von Immunzellen mit LPS.¹²

Im Gegensatz zu den Lipopolysacchariden von Enterobakterien, die primär Liganden des TLR4 sind, besteht das LPS von *P. gingivalis* aus einer inhomogenen Mischung verschiedener Lipid-A-Formen mit unterschiedlichen immunstimulatorischen Eigenschaften.¹³ Das LPS von *P. gingivalis* wurde vormals als TLR2-Aktivator beschrieben, jüngere Studien legen jedoch nahe, dass *P. gingivalis* LPS auch als TLR4-Agonist und -Antagonist wirken kann. Inwieweit unterschiedliche LPS-Formen von *P. gingivalis* zur Inflammation oder Endotoxintoleranz beitragen, ist derzeit ungeklärt.

OMV HEMMEN DIE FREISETZUNG DES ENTZÜNDUNGSMEDIATORS TNF AUS MONOZYTEN

Die kürzlich veröffentlichten Daten unserer Arbeitsgruppe zeigen, dass OMV von *P. gingivalis* die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine aus Blutmonozyten induzieren können. Dieser Effekt, der sowohl durch neutralisierende Anti-TLR2- als auch Anti-TLR4-Antikörper unterdrückt werden kann,¹⁴ ist auf die in den OMV enthaltenen Lipoproteine und das LPS zurückzuführen. Diese Befunde unterstreichen die Potenz von OMV, als immunologische Hilfsstoffe die Impfantwort zu verstärken. Allerdings zeigt sich auch, dass bei einer Restimulation mit OMV diese Monozyten nicht länger in der Lage sind, TNF als Antwort auf eine Infektion mit *P. gingivalis* zu sezernieren, obwohl sie nachweislich vital sind. Hingegen bleibt nach OMV-Stimulation die zelluläre Empfindlichkeit gegenüber der Erkennung bakterieller DNA erhalten, was auf einen LPS-spezifischen Mechanismus hindeutet.

Die durch OMV-induzierte Anergie korrelierte mit einer im Vergleich zur Kontrolle hohen Freisetzung des immunsuppressiv wirkenden Botenstoffs IL-10. Tatsächlich ließ sich durch Neutralisation des freien IL-10 mithilfe eines Anti-IL-10-Antikörpers während der OMV-Stimulation die TNF-Antwort gegen *P. gingivalis* fast vollständig wiederherstellen und damit die Toleranzentwicklung hemmen. Unter der Annahme, dass OMV womöglich früher und enger in Kontakt mit Immunzellen kommen als das Bakterium selbst, könnten OMV von *P. gingivalis* folglich dazu dienen, die Erkennung des Bakteriums durch die Immunzellen in der Mundschleimhaut zu unterdrücken.

IMMUNSUPPRESSIVE EIGENSCHAFTEN DES PKB/AKT/MTOR-SIGNALWEGES

In einer früheren Studie unserer Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass die Lipoprotein- und LPS-Rezeptoren TLR2- und TLR4-Signalwege aktivieren, die zu einer Ausschüttung von IL-10 und einer Hemmung von IL-12 führen und dadurch die T-Zellantwort unterdrücken. Vermittelt wird dies durch den PI3K/PKB/Akt/mTOR-Signalweg, der durch IRAK4, eine Proteinkinase, die für die proinflammatorische TLR-Signalgebung essenziell ist, gegenreguliert wird.¹⁵ In den aktuellen Untersuchungen konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass auch die durch OMV-induzierte selektive TNF-Toleranz in Monozyten empfindlich gegenüber einer Rapamycinbehandlung ist. Dieses klinisch angewandte T-Zell-Immunsuppressivum inhibiert den PKB/Akt/mTOR-Signalweg. Die durch Rapamycin erreichte Umkehrung der OMV-induzierten Monozytenanergie gegenüber dem Bakterium bestätigt eine zentrale Rolle des PKB/Akt/mTOR-Signalwegs in der Entstehung der OMV-induzierten Toleranz. Sie deutet aber auch darauf hin, dass dieses Medikament neben seinen immunsuppressiven Eigenschaften auch zur Verstärkung der Entzündungsreaktion beitragen kann. Passend dazu wird als Nebenwirkung von mTOR-Inhibitoren häufig die Entstehung einer Stomatitis beobachtet.¹⁶

REFERENZEN

1. Mashburn-Warren LM et al.: Special delivery: vesicle trafficking in prokaryotes. *Mol Microbiol.* 2006;61(4):839-846
2. Kulp A et al.: Biological functions and biogenesis of secreted bacterial outer membrane vesicles. *Annu Rev Microbiol.* 2010;64: 163-184
3. Chen DJ et al.: Delivery of foreign antigens by engineered outer membrane vesicle vaccines. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2010;107(7):3099-3104
4. Kaparakis-Liaskos M et al.: Immune modulation by bacterial outer membrane vesicles. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(6):375-387
5. Andrews SM et al.: A vaccine against serogroup B *Neisseria meningitidis*: dealing with uncertainty. *The Lancet infectious diseases.* 2014;14(5):426-434
6. Latz E et al.: *Haemophilus influenzae* type b-outer membrane protein complex glycoconjugate vaccine induces cytokine production by engaging human toll-like receptor 2 (TLR2) and requires the presence of TLR2 for optimal immunogenicity. *J Immunol.* 2004;172(4):2431-2438
7. Halperin SA et al.: Safety and immunogenicity of two formulations of a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-*Haemophilus influenzae* conjugate-hepatitis B vaccine in 15 to 18-month-old children. *Hum Vaccin.* 2005;1(6):245-250
8. Halperin SA et al.: Safety and immunogenicity of a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-*Haemophilus influenzae* b conjugate-hepatitis B vaccine at 2, 3, 4, and 12-14 months of age. *Vaccine.* 2009;27(19): 2540-2547
9. Hajishengallis G: Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews Immunology.* 2015;15(1):30-44
10. Nakao R et al.: Outer membrane vesicles of *Porphyromonas gingivalis* elicit a mucosal immune response. *PLoS One.* 2011;6(10):e26163
11. Salomao R., et al.: Bacterial sensing, cell signaling, and modulation of the immune response during sepsis. *Shock.* 2012;38(3):227-242

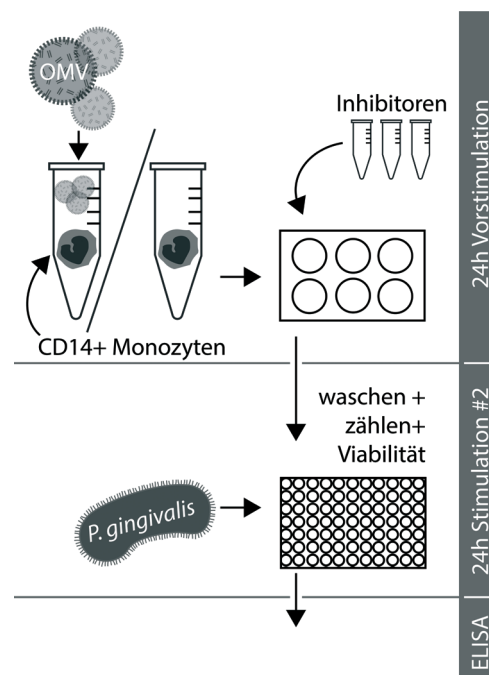


Abbildung 3:
Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus zur Untersuchung der OMV-induzierten Toleranz in humanen Monozyten

Quelle: Tobias Waller, Bonn

OMV-INDUZIERTE TOLERANZ BEDEUTET SELEKTIVEN VERLUST DER TNF-SEKRETION

Die hier vorgestellten Daten weisen darauf hin, dass die OMV-vermittelte Toleranz nur die Freisetzung von TNF hemmt und nicht mit zellulärer Anergie gleichgesetzt werden sollte. So führt die zweite Stimulation mit LPS zu einer weiterhin zur Freisetzung von anderen löslichen Entzündungsmediatoren, wie zum Beispiel IL-1 β . Zum anderen bleiben die Monozyten trotz OMV-Stimulation gegenüber anderen Stimuli wie zum Beispiel intrazellulärer bakterieller DNA ansprechbar.¹⁴ Da TNF ein wichtiger Botenstoff für das Anlocken von neutrophilen Granulozyten in ein infiziertes Gewebe darstellt,¹⁷ könnte das Bakterium demnach durch das selektive Ausschalten von TNF erreichen, dass die Infiltration von neutrophilen Granulozyten in der Mundschleimhaut ausbleibt und dadurch die Entzündungsreaktion limitiert wird und die Bakterien nicht durch die Fresszellen aus dem Gewebe entfernt werden können.

OMV-TOLERANZ IST TLR4-ABHÄNGIG

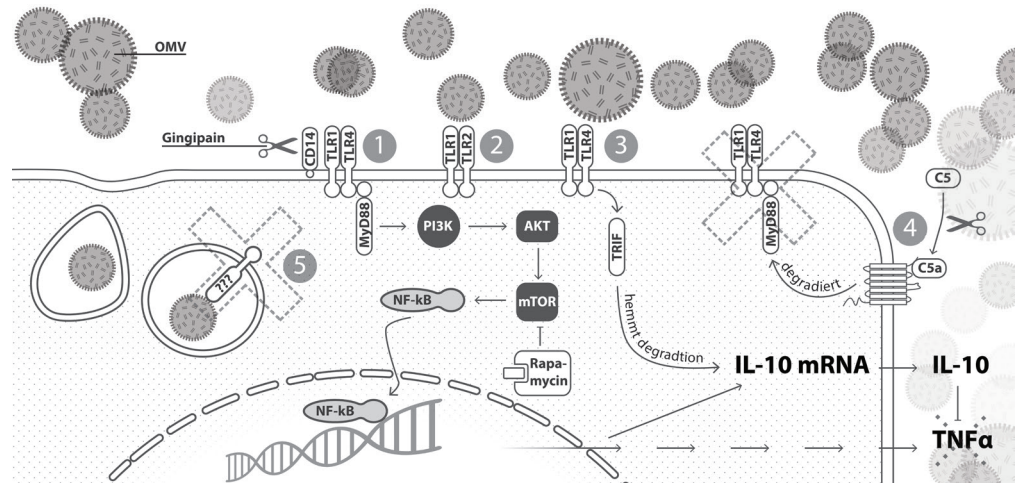
Obwohl die initiale Aktivierung der Monozyten durch *P. gingivalis* OMV über TLR2 und TLR4 vermittelt wird, konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass TLR4 eine selektive Rolle in der OMV-induzierten Toleranzentwicklung zukommt.¹⁴ Diese Ergebnisse waren zunächst überraschend, weil das atypische LPS des *P. gingivalis* lange Zeit von vielen Wissenschaftlern als reiner TLR2-Ligand betrachtet wurde. Arbeiten aus jüngerer Zeit zeigen jedoch, dass bakterielle Lipoproteine für die TLR2-vermittelte Erkennung von *P. gingivalis* entscheidend sind und dass die Lipid-A-Komponente des *P. gingivalis*-LPS der eigentliche TLR4-Ligand ist.^{18, 19} Folglich konnte die zentrale Rolle der TLR4-bindenden Lipid-A-Komponente des LPS in der Induktion der OMV-vermittelten Endotoxintoleranz zugeordnet werden.

FAZIT FÜR DIE PATHOGENESE DER PARODONTITIS

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen pro- und antiinflammatorische Effekte von *P. gingivalis* OMV. Auf der Basis dieser Daten ist es vorstellbar, dass die OMV-induzierte Endotoxintoleranz im gesunden und pathologisch veränderten Gewebe dazu beiträgt, die Entzündungsreaktion und Gewebsdestruktion zu limitieren. Fehlendes TNF kann aber auch durch den Ausfall des Influx von neutrophilen Granulozyten zur reduzierten Elimination von Bakterien beitragen und im Sinne der keystone hypothesis die pathologische Vermehrung der Bakterien unterstützen.⁹ Weiterführende Analysen werden zum Verständnis der heute noch sehr unklaren zellulären Prozesse beitragen.

Abbildung 4:
Schematische Darstellung
Toleranzinduktion bei Mono-
zyten durch *P. gingivalis*

Quelle: Tobias Waller, Bonn



12. Medvedev AE et al.: Inhibition of lipopolysaccharide-induced signal transduction in endotoxin-tolerized mouse macrophages: dysregulation of cytokine, chemokine, and toll-like receptor 2 and 4 gene expression. *The Journal of Immunology*. 2000;164(11):5564-5574

13. Darveau RP et al.: Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide contains multiple lipid A species that functionally interact with both toll-like receptor 2 and 4. *Infect Immun*. 2004;72(9):5041-5051

14. Waller T et al.: Porphyromonas gingivalis outer membrane vesicles induce selective TNF tolerance in a TLR4- and mTOR-dependent manner. *Infect Immun*. 2016;pii:IAI.01390-15

15. Over B et al.: IRAK4 turns IL-10 phospho-FOXO monocytes into pro-inflammatory cells by suppression of protein kinase B. *Eur J Immunol*. 2013;20(10): 201243217

16. de Oliveira MA et al.: Clinical presentation and management of mTOR inhibitor-associated stomatitis. *Oral Oncol*. 2011;47(10):998-1003

17. Kharazmi A et al.: Modulation of human neutrophil and monocyte chemotaxis and superoxide responses by recombinant TNF- α and GM-CSF. *Immunobiology*. 1988;177(4-5):363-370

18. Jain S et al.: A novel class of lipoprotein lipase-sensitive molecules mediates Toll-like receptor 2 activation by Porphyromonas gingivalis. *Infect Immun*. 2013; 81(4):1277-1286

19. Ogawa T et al.: Cell activation by Porphyromonas gingivalis lipid A molecule through Toll-like receptor 4- and myeloid differentiation factor 88-dependent signaling pathway. *Int Immunol*. 2002;14(11):1325-1332

20. Vipond C et al.: Limitations of the rabbit pyrogen test for assessing meningococcal OMV based vaccines. *ALTEX*. 2016;33(1):47-53

PYROGENITÄTBESTIMMUNG IN OMV-ENTHALTENDE IMPFSTOFFEN

Um Nebenwirkungen wie Fieber vorherzusagen zu können, werden in der Arzneimittelprüfung Tests eingesetzt, die Endotoxine wie z. B. LPS detektieren und quantifizieren. Für die Testung von Arzneimitteln werden Verfahren wie der Kaninchentest, der Limulustest (LAL-Test; spezifisch für LPS) und neuerdings vermehrt auch der Monozytenaktivierungstest (MAT) verwendet. Diese Tests sind hochsensibel und stellen sicher, dass in Impfstoffen und anderen Arzneimitteln auch geringe Mengen an fieberinduzierenden Substanzen (Pyrogenen) detektiert und dadurch unnötige Nebenwirkungen durch übermäßige Immunaktivierung vermieden werden können.

Tatsächlich beschreiben die klinischen Studien, dass die Verwendung des Meningitis-Impfstoffs Bexsero® oder seiner Kombination mit anderen Impfstoffen etwas häufiger als bei anderen Impfstoffen zu Lokalreaktionen oder Fieber führen kann. Gerade die Fieberneigung in Verbindung mit hexavalenten Impfstoffen zur Grundimmunisierung von Säuglingen, die in den klinischen Prüfungen beobachtet wurde, hat dazu geführt, dass in der Fachinformation insbesondere die Kombination von Bexsero® mit Sechsfach-Impfstoffen nicht empfohlen wird. Ähnliche Nebenwirkungen konnten bei der Verabreichung von Vaxelis® allein oder in Kombination mit anderen Impfstoffen beobachtet werden.

Das Auftreten von Fieber wird auf den Endotoxingehalt in OMV enthaltenden Impfstoffen zurückgeführt, der beispielsweise bei den OMV-Präparationen von *P. gingivalis* im LAL-Test zwischen 0,0027 und 0,033 μg pro μg OMV-Protein schwankte¹⁴ und bei den Impfstoffen auf fünf bis zehn Prozent geschätzt wird. Es ist aber ersichtlich, dass bei derartigen Impfstoffen der klassische Endotoxinnachweis mit dem Limulustest aufgrund der vesikulären Struktur der OMV in seiner Aussagekraft eingeschränkt sein könnte. Interessanterweise zeigt sich aber auch, dass der Pyrogentest im Kaninchen keine verlässliche Vorhersage über die klinische Häufigkeit von fieberhaften Symptomen zulässt. Darüber hinaus sind die Testergebnisse des Kaninchenpyrogentests mit OMV-haltigen Impfstoffen hochvariabel.²⁰ Dem könnte man vermutlich nur mit einer Erhöhung der Versuchstierzahlen begegnen. Der Monozytenaktivierungstest (MAT) kommt hingegen ohne Tierversuche aus und ist seit 2010 eine Methode des Europäischen Arzneibuches. Er kann sowohl LPS als auch Nicht-LPS-Pyrogene wie den TLR2-aktiven outer membrane protein complex in Vaxelis® detektieren⁶ und so im Chargenvergleich eine Aussage über die chargenspezifische Immunaktivierung mit Hilfe menschlicher Blutzellen treffen und folglich Informationen darüber liefern, ob ein erhöhtes Risiko für fieberhafte Nebenwirkungen vorliegt.

NEUES IN KÜRZE

Apomorphintherapie und Prämedikation mit Domperidon: Änderungen der Produktinformationen

Apomorphin ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit Morbus Parkinson mit behindernden motorischen Fluktuationen („On-off-Phänomen“), die trotz individuell eingestellter Behandlung mit Levodopa (und einem peripheren Decarboxylasehemmer) und/oder anderen Dopaminagonisten persistieren. Da Apomorphin Übelkeit und Erbrechen auslösen kann, wird als Prämedikation (ab ein bis zwei Tagen vor der ersten Injektion) der periphere Dopamin-Rezeptor-Blocker Domperidon empfohlen. In den Fachinformationen wird eine unbedingte Einstellung des Patienten auf in der Regel dreimal täglich 20 mg Domperidon gefordert.

Diese Dosierungsangabe steht allerdings nicht im Einklang mit dem im September 2014 abgeschlossenen europäischen Risikobewertungsverfahren zu domperidonhaltigen Arzneimitteln, in welchem die Dosierung und Anwendungsdauer auf maximal dreimal täglich 10 mg für den kürzesten erforderlichen Behandlungszeitraum begrenzt wurde. Hintergrund für diese Entscheidung

war das erhöhte Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden kardialen Nebenwirkungen. Insbesondere bei Patienten, die älter als 60 Jahre sind, mehr als 30 mg Domperidon pro Tag einnehmen oder gleichzeitig QT-Intervall-verlängernde Arzneimittel beziehungsweise CYP3A4-Inhibitoren einnehmen, wurde ein erhöhtes Risiko beobachtet. Die Anwendung von Domperidon zusammen mit anderen QT-Intervall-verlängernden Arzneimitteln wurde kontraindiziert. Domperidon blockiert nur periphere Dopaminrezeptoren, kann die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden und führt nicht zu einer Verschlechterung eines Parkinsonismus. Damit ist es für die antiemetische Behandlung bei Parkinsonpatienten besonders geeignet. Alternative Antiemetika stehen für diese Patientengruppe nicht zur Verfügung.

Da Apomorphin insbesondere in hoher Dosierung möglicherweise das QT-Intervall verlängern kann und die in den Produktinformationstexten von Apomorphin empfohlene Domperidondosierung von dreimal 20 mg

die nun maximal empfohlene Tagesdosierung von 30 mg überschreitet, wurde die Thematik im Rahmen des PSUR-Bewertungsverfahrens zu apomorphinhaltigen Arzneimitteln diskutiert. Die Empfehlungen in den Produktinformationen wurden entsprechend geändert:

Vor dem Beginn der Therapie sollten Risikofaktoren für eine QT-Intervall-Verlängerung beim Patienten geprüft und eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung durchgeführt, Domperidon bis zur niedrigsten effektiven Dosis titriert und so schnell wie möglich abgesetzt werden. Vor der Therapie, in der Anfangsphase der Behandlung sowie bei klinischer Indikation sollten EKG-Kontrollen durchgeführt werden. Der Patient soll aufgeklärt werden, mögliche kardiale Symptome wie Palpitationen und Synkopen oder klinische Änderungen, die zu einer Hypokaliämie führen können (wie Gastroenteritis oder Beginn einer antidiuretischen Therapie), zu berichten.

PSUR-Repository der EMA freigeschaltet

Das PSUR-Repository, ein zentrales europäisches Datenbanksystem für die periodischen Unbedenklichkeitsberichte (PSUR, Periodic Safety Update Reports, siehe Bulletin 1/2015¹) und deren Bewertungsdokumente, wurde am 11. Februar 2016 bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) freigeschaltet. Das PSUR-Repository wurde im Rahmen der neuen Pharmakovigilanzgesetzgebung eingerichtet. In einer Simulationsphase kann bis zur verpflichtenden Nutzung des PSUR-Repository ab 13. Juni 2016 die PSUR-Einreichung und Archivierung der Bewertungsdokumente im Repository von Zulassungsinhabern und beteiligten Behörden geübt werden. In sogenannten Piloten wurden bislang nur EU-PSUR-Single-Assessment-Verfahren (PSUSA) prozessiert. Allerdings wird die Nutzung des Repository auch für rein national zugelassene Arzneimittel (NAP) verpflichtend sein. Daher rief der CMDh (Co-ordination group for mutual recognition and decentralised procedures, human) im Februar 2016 (www.hma.eu/487.html) Zulassungsinhaber von NAP dazu auf, in der Simulationsphase ihre PSUR und damit verbundenen Informationen im PSUR-Repository einzureichen.

1. Drechsel-Bäuerle U: Projekt PSUR Repository – zentrale Erfassung aller periodischen Unbedenklichkeitsberichte zu Wirkstoffen; Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 1/2015: 21-23; www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/bulletin-zur-arzneimittelsicherheit/2015/1-2015.pdf?__blob=publicationFile&v=8

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

08.03.2016 **CALCITONIN: EINGESCHRÄNKTE ANWENDUNG**

Hinsichtlich der intranasalen Darreichungsform für die Osteoporose-Indikation ist das Ruhen der Zulassungen bis zum 1. April 2018 verlängert worden.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

01.03.2016 **MYFORTIC® (MYCOPHENOLAT): SCHWERWIEGENDES RISIKO FÜR TERATOGENITÄT – VERSCHÄRFTHE HINWEISE ZUR SCHWANGERSCHAFTSVERHÜTUNG FÜR FRAUEN UND MÄNNER**

Novartis Pharma AG informiert in einem Rote-Hand-Brief, dass die Hinweise bezüglich einer Schwangerschaftsverhütung bei der Anwendung von Mycophenolsäure deutlich verschärft wurden. Dies erfolgt analog zu den Hinweisen zu CellCept® (Mycophenolatmofetil). Mycophenolat wirkt beim Menschen stark teratogen und erhöht bei Exposition in der Schwangerschaft das Risiko für Fehlgeburten und kongenitale Missbildungen. Die folgenden neuen bzw. geänderten Gegenanzeigen wurden in der Fachinformation von CellCept® (Mycophenolatmofetil) aufgenommen und werden in der Fachinformation von Myfortic® angeglichen:

- Mycophenolat-Natrium soll in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es steht keine geeignete alternative Behandlung zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung zur Verfügung.
- Mycophenolat-Natrium ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, die keine hochwirksame Verhütungsmethode verwenden.
- Eine Behandlung mit Mycophenolat-Natrium soll bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne Vorlage eines negativen Schwangerschaftstestergebnisses nicht begonnen werden, um eine unbeabsichtigte Anwendung während der Schwangerschaft auszuschließen.
- Myfortic® sollte von stillenden Müttern nicht angewendet werden.

Ärzte sollen sicherstellen, dass Frauen und Männer, die Mycophenolat-Natrium anwenden, die Risiken einer Schädigung des Babys, die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütung und die Notwendigkeit der sofortigen Benachrichtigung ihres Arztes im Fall einer möglichen Schwangerschaft verstehen.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

26.02.2016 **DIENOGEST 2 MG UND ETHINYLESTRADIOL 0,03 MG: EUROPÄISCHES RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN ZUM NUTZEN IN DER BEHANDLUNG VON AKNE UND ZUM RISIKO VENÖSER THROMBOEMBOLIEN**

Das BfArM informiert über die Einleitung eines europäischen Risikobewertungsverfahrens zu Dienogest 2 mg und Ethinylestradiol 0,03 mg zur Behandlung von Akne. Diese Arzneimittel sind in Europa als Kontrazeptiva und zur Behandlung mittelschwerer Akne bei Frauen nach Versagen von geeigneten lokalen Behandlungen erhältlich. Das Risikobewertungsverfahren wurde aufgrund von Bedenken eingeleitet, dass der Nutzen zur Behandlung von Akne bisher nicht hinreichend belegt und das Risiko venöser Thromboembolien für diese Kombinationsarzneimittel nicht ausreichend charakterisiert worden sei. Der CHMP wird eine entsprechende Nutzen-Risiko-Bewertung durchführen und eine Stellungnahme dazu abgeben, ob die Zulassungen erhalten bleiben können, verändert, ausgesetzt oder widerrufen werden müssen. Für die Dauer dieser Überprüfung sollten Patientinnen mit Aufklärungsbedarf ihren Arzt oder Apotheker konsultieren.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

23.02.2016 **AMBROXOL UND BROMHEXIN: UMSETZUNG DES DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSSES DER EU-KOMMISSION**

Die Europäische Kommission hat am 14. Januar 2016 entschieden, die Texte von Fach- und Gebrauchsinformation von ambroxol- und von bromhexinhaltigen Arzneimitteln zu aktualisieren. Die Änderungen betreffen einen Warnhinweis zu Berichten zu schweren Hautreaktionen und den Abschnitt „Nebenwirkungen“. Das BfArM hat mit Umsetzungsbescheid vom 11.02.16 die Umsetzung angeordnet. Für die Arzneimittel, bei denen der Zulassungsinhaber schon auf die Zulassung verzichtet hatte, wurde zeitgleich ein Feststellungsbescheid versendet.

[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