

# BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

**INHALT** Ausgabe 4 | Dezember 2015

## ARZNEIMITTEL IM BLICK

Osteonekrosen des Kiefers und Osteonekrosen des äußeren Gehörgangs unter der Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab – neue risikominimierende Maßnahmen	03
Kein Hinweis auf Zusammenhang zwischen HPV-Impfung und zwei seltenen Syndromen	10
Überempfindlichkeitsreaktionen auf verschreibungspflichtige Arzneimittel in der ambulanten Verordnung	16

## PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

10. Deutscher Pharmakovigilanz-Tag	28
------------------------------------	----

## FORSCHUNG

EEG-Biomarker in der Früherkennung und Verlaufskontrolle der Alzheimer-Demenz	37
---	----

## NEUES IN KÜRZE

Meldungen aus BfArM und PEI	42
-----------------------------	----

## AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	44
---	----

### Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

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

### Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

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

### ZIEL

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

### MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

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



## IMPRESSUM

### HERAUSGEBER

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

### REDAKTION

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

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

### LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

### DRUCK

Druckerei Eberwein oHG, 53343 Wachtberg-Villip

### VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

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

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

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

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

### NACHDRUCK

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

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

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

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

## AUFFORDERUNG ZUR MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN UNERWÜNSCHTER ARZNEIMITTELWIRKUNGEN ODER IMPFKOMPLIKATIONEN

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

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

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

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

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

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

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

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

## MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

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

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

## // Osteonekrosen des Kiefers und Osteonekrosen des äußeren Gehörgangs unter der Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab – neue risikominimierende Maßnahmen //

C. DIESINGER

(BfArM)

L. HEYMANS

(PEI)

**Bisphosphonat- oder denosumabhaltige Arzneimittel werden zur Behandlung von Osteoporose oder bei onkologischen Indikationen zur Prävention skelettbezogener Komplikationen eingesetzt. Osteonekrosen, u. a. des Kieferknochens, sind eine seit Langem bekannte, teilweise schwer therapierbare Nebenwirkung bei der Behandlung mit diesen Arzneimitteln. Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat weitere Maßnahmen zur Reduktion des Risikos von Kieferosteonekrosen (Osteonecrosis of the Jaw, ONJ) im Zusammenhang mit der Therapie mit dem intravenös anzuwendenden Bisphosphonat Zoledronsäure oder mit Denosumab empfohlen, die derzeit umgesetzt werden. Dazu zählen die Erweiterung der Produktinformationen mit einer neuen Kontraindikation (nur für Denosumab), Änderungen der Warnhinweise sowie des Abschnitts Nebenwirkungen und die Einführung von Schulungsmaterial für Patienten in Form einer Patienten-Erinnerungskarte. Die Übertragbarkeit der Maßnahmen auf die anderen intravenös zu verabreichenden Bisphosphonate wird im Rahmen der laufenden oder in Kürze fälligen Bewertung der periodischen Sicherheitsberichte für die einzelnen Arzneimittel überprüft. Zudem wurde nach Abschluss eines weiteren neuen Signalverfahrens die Osteonekrose des äußeren Gehörgangs als Klasseneffekt aller Bisphosphonate unter Nebenwirkungen aufgenommen und die Aufnahme eines Warnhinweises beschlossen.**

### HINTERGRUND

Arzneimittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation werden zur Behandlung von Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko, bei Morbus Paget, bei Riesenzelltumoren oder bei onkologischen Indikationen zur Prävention skelettbezogener Komplikationen oder Hyperkalzämie im Rahmen einer malignen Grunderkrankung (Knochenmetastasen solider Tumoren, multiple Myelome) eingesetzt. Diese Arzneimittel umfassen die Wirkstoffgruppe der Bisphosphonate sowie den monoklonalen Antikörper Denosumab. Sie haben unterschiedliche Indikationen (siehe Fach- und Gebrauchsinformationen der einzelnen Produkte)<sup>1</sup> und werden entweder oral, intravenös oder subkutan (Denosumab) verabreicht. Die Wirkstoffe führen, auf verschiedenen Wirkmechanismen beruhend, in der Hauptsache zu einer Hemmung der Osteoklasten-vermittelten Knochenresorption und damit zur Verringerung der Knochenumbaurate in der Postmenopause oder bei ossären Metastasen zur Vermeidung von Frakturen bzw. tumorbedingter Hyperkalzämie.

### Osteonekrose des Kieferknochens

Eine Osteonekrose des Kieferknochens (ONJ) ist eine seit Langem bekannte, schwer therapierbare und häufig nicht reversible Nebenwirkung bei der Behandlung mit Bisphosphonaten<sup>2</sup> oder Denosumab.<sup>3</sup>

Bei Patienten, die wegen einer Osteoporose behandelt werden, ist das Risiko für eine ONJ im Vergleich zur Behandlung mit hohen Dosen in der Tumorindikation gering. Zusätzliche Risikofaktoren sind Wirk-

stärke des Arzneimittels (höheres Risiko bei hochpotenten Wirkstoffen wie Zoledronsäure, Pamidronsäure oder Denosumab), der Verabreichungsweg (höheres Risiko bei parenteraler Verabreichung) und die kumulative Dosis.

Für Denosumab in der Tumorindikation (XGEVA®) ist das Risiko von ONJ eine bekannte und vergleichsweise häufige Nebenwirkung, die bei bis zu zehn von 100 behandelten Patienten auftritt.<sup>6</sup>

### **BISHERIGE PHARMAKOVIGILANZMASSNAHMEN**

Osteonekrosen des Kiefers im Zusammenhang mit Bisphosphonaten wurden erstmals im Jahr 2003 gemeldet. Im Jahr 2005 wurde ein erstes europäisches Risikobewertungsverfahren zu ONJ im Zusammenhang mit den Bisphosphonaten durchgeführt. Da sich die Anzahl der Spontanmeldungen zu ONJ nach Änderungen der Produktinformationen nicht wesentlich verringerte, folgten weitere Risikobewertungsverfahren von 2007 bis 2009.<sup>4</sup>

Dabei konnte ein Klasseneffekt für Bisphosphonate nachgewiesen werden, allerdings wurde weiterer Forschungsbedarf deutlich. Zur unmittelbaren Risikominimierung wurden eine Liste mit Kerninformationen zur Präzisierung der Risikominimierungsmaßnahmen entwickelt und im Oktober 2012 verbindliche Texte für die Fachinformationen und die Packungsbeilagen der bisphosphonathaltigen Produkte beauftragt.<sup>5</sup> Es wurde darauf hingewiesen, dass das Risiko einer ONJ signifikant höher ist für Patienten, die Bisphosphonate im Zusammenhang mit einer Tumorerkrankung erhalten, als für Patienten, die orale Bisphosphonate erhalten. Ein klarer Zusammenhang mit Faktoren der Anwendung wie Stärke, Applikationsart und kumulative Dosis wurde gesehen, wohingegen der Zusammenhang mit anderen Risikofaktoren weniger evident erschien, wie Art und Dauer der malignen Erkrankung, Begleitmedikation, Geschlecht, genetische und andere Faktoren. Generell wurde ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von ONJ bei Patienten mit Zahnerkrankungen in der Vorgeschichte erkannt, daher wurde als vorsorgliche Maßnahme eine zahnärztliche Untersuchung vor Therapiebeginn empfohlen.

Im Oktober 2014 lag dem PRAC ein Bericht der Wissenschaftlichen Beratungsgruppe für Onkologie (Scientific Advisory Group on Oncology, SAG-O) der EMA zur Effektivität der risikominimierenden Maßnahmen für das Risiko ONJ bei Bisphosphonaten und Denosumab vor.

Zusammenfassend wurde ein höheres Risiko für eine ONJ bei Zoledronsäure und Denosumab, verglichen mit anderen, weniger potenten Bisphosphonaten, bestätigt. Das Risiko ist bei Patienten, die wegen onkologischer Erkrankungen behandelt werden und bei denen hauptsächlich parenteral verabreichte Formulierungen verwendet werden, höher als bei Patienten, die wegen Osteoporose mit oralen Formulierungen behandelt werden. Aufgrund dieser erneuten Bewertung des Risikos kam der PRAC zu dem Ergebnis, dass zusätzliche risikominimierende Maßnahmen für die parenteral zu verabreichenden Formulierungen (Zoledronsäure, Pamidronsäure, Ibandronsäure, Neridronsäure, Denosumab) erforderlich sind und der Risikomanagementplan (RMP) angepasst werden muss.

Die Umsetzung der Maßnahmen begann im März 2015 mit der Bewertung des aktuellen Periodischen Sicherheitsberichts für Aclasta® (Zoledronsäure), einem der intravenös zu verabreichenden Bisphosphonate mit der Indikation Osteoporose und Morbus Paget.

Neben weiteren Textänderungen für die Fach- und Gebrauchsinformation wurde insbesondere die Einführung einer Patienten-Erinnerungskarte mit wichtigen Kernelementen zur Prävention und Erkennung einer ONJ neu beauftragt beziehungsweise bereits vorhandenes Schulungsmaterial (für Zoledronsäure 5 mg einmal jährlich, Aclasta®) entsprechend ergänzt.

Es folgte die Umsetzung dieser Maßnahmen auch bei der Bewertung der Sicherheitsberichte zu Zome-ta® (Zoledronsäure) inklusive seiner Generika und XGEVA® (Denosumab), beide in der Tumorindikation. Weiterhin ist geplant, die beschriebenen Maßnahmen für alle anderen intravenös zu verabreichenden Bisphosphonate im Zeitraum 2015/2016 im Rahmen der Bewertung der periodischen Sicherheitsberichte zu überprüfen und entsprechend zu ändern.

## NEUE RISIKOMINIMIERENDE MASSNAHMEN

### Patienten-Erinnerungskarte

Das Risiko für eine ONJ bei der Behandlung mit Bisphosphonaten oder Denosumab ist bei Ärzten seit Langem bekannt. Allerdings wird es aufgrund anhaltend hoher Meldezahlen als notwendig erachtet, auch die Patienten einzubeziehen und so das Risiko und die zu ergreifenden vorbeugenden Maßnahmen nachhaltiger zu vermitteln. Daher wurde Schulungsmaterial für die Patienten als Auflage für die Arzneimittelzulassung in Form einer Patienten-Erinnerungskarte angeordnet und erstellt.

Die Patienten-Erinnerungskarte soll zusammen mit der Gebrauchsinformation vom Arzt an den Patienten abgegeben werden, um den Patienten darauf aufmerksam zu machen, dass er selbst helfen kann, das Risiko für eine ONJ zu verringern, indem z. B. eine gute und regelmäßige Mund- und Zahnpflege eingehalten wird. Der Patient wird angehalten, seinem Zahnarzt unbedingt mitzuteilen, dass er mit einem intravenös zu verabreichenden Bisphosphonat oder mit Denosumab behandelt wird. Er sollte den Arzt über notwendige dentalchirurgische Maßnahmen informieren. Auftretende Probleme im Mundbereich sollten dem Arzt und dem Zahnarzt unbedingt mitgeteilt werden.

### Zusammenfassung der wichtigsten Punkte der Patienten-Erinnerungskarte

- Vor Behandlungsbeginn soll sich der Patient vom Arzt über die Osteonekrose des Kiefers aufklären lassen.
- Der Patient soll zusammen mit dem Arzt überprüfen, ob vor Beginn der Behandlung eine zahnärztliche Untersuchung erforderlich ist.
- Patienten sollten ihren Arzt oder das Pflegepersonal über Probleme im Mund oder mit den Zähnen noch vor Therapiebeginn informieren.
- Der Arzt kann den Patienten bei vorliegenden Risikofaktoren (Vorbehandlung mit Bisphosphonaten, gleichzeitige Einnahme von Kortikosteroiden, Rauchen, Krebserkrankungen, keine regelmäßigen Zahnuntersuchungen über einen längeren Zeitraum, Probleme im Mund und Zahnbereich) dazu auffordern, vor Beginn der Behandlung eine zahnärztliche Untersuchung durchführen zu lassen.
- Eine gute Mundhygiene und regelmäßige Routinekontrollen der Zähne sind wichtig. Falls Patienten Zahnersatz tragen, sollte sichergestellt werden, dass dieser gut sitzt.
- Im Fall einer notwendigen zahnärztlichen Behandlung oder eines operativen zahnärztlichen Eingriffes sollen Patienten ihren Arzt informieren und ihrem Zahnarzt mitteilen, dass sie mit Bisphosphonaten oder Denosumab behandelt werden.
- Patienten sollen ihrem Arzt und Zahnarzt sofort mitteilen, wenn sie während der Behandlung Probleme mit dem Mund oder den Zähnen wahrnehmen (lockere Zähne, Schmerzen, Schwellungen, nicht heilende Wunden oder Sekretaustritt im Mund oder Kieferbereich).

Zur Unterstützung der Kommunikation zwischen Arzt, Patient und Zahnarzt wurde für Zoledronsäure (Aclasta<sup>®</sup>, Zometa<sup>®</sup> und deren Generika) an die nationale Patienten-Erinnerungskarte zusätzlich eine abtrennbare Zahnarzkarte angefügt, die vom Arzt ausgefüllt und dann vom Patienten beim behandelnden Zahnarzt abgegeben werden soll. In diesem Zusammenhang wird außerdem auf den Laufzettel für Krebspatienten „Überweisung/Konsil vor antiresorptiver Therapie des Knochens (Bisphosphonate, Denosumab)“ der Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS) hingewiesen.

### Produktinformationen

Die Patienten sollten, wie in der Fachinformation gefordert, die Packungsbeilage erhalten, um über die Risiken ihrer Behandlung zusätzlich zur Aufklärung durch den Arzt ausreichend informiert zu sein. Die Umsetzung dieser Empfehlung ist offenbar nicht immer gewährleistet und besonders im stationären Bereich fraglich. Deshalb wurde ein ausdrücklicher Hinweis für den Arzt unter Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung, in die Fachinformationen von zoledronsäure- sowie denosumabhaltigen Arzneimitteln aufgenommen, dass dem Patienten Gebrauchsinformation und Patienten-Erinnerungskarte auszuhändigen sind.

Der Abschnitt 4.3, Kontraindikationen, der Fachinformation wurde für XGEVA<sup>®</sup> (Denosumab) geändert. XGEVA<sup>®</sup> ist jetzt kontraindiziert bei Patienten, die nicht verheilte Läsionen aus Zahnoperationen oder aus Operationen im Mundbereich aufweisen. Um die Ärzte gezielt darüber zu informieren, wurde für XGEVA<sup>®</sup> Ende Juli 2015 ein Rote-Hand-Brief verschickt.<sup>6</sup>

In Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, der Fachinformationen wurden die Warnhinweise bezüglich ONJ geändert und in 4.8, Nebenwirkungen, Informationen zu dieser Nebenwirkung spezifiziert. Die Gebrauchsinformationen wurden entsprechend angepasst. Bei Zoledronsäure und Denosumab sollten die Behandlung oder der Behandlungszyklus bei nicht verheilten Läsionen im Mundbereich verschoben werden. Eine Zahnuntersuchung und präventive Behandlung sowie eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung für den Patienten mit Risikofaktoren wird angeraten.<sup>7</sup>

Diese Maßnahmen entheben den Arzt nicht der Pflicht zur Aufklärung seines Patienten. Der Arzt sollte den Patienten auf jeden Fall über entsprechende Vorsichtsmaßnahmen und Symptome einer ONJ (siehe Kasten) informieren. Die Karte dient lediglich als Erinnerungshilfe.

Vor der Verschreibung von Zoledronsäure oder Denosumab ist von ärztlicher Seite Folgendes zu beachten:

- Dem Patienten ist das für ihn bestimmte Schulungsmaterial (die Patienten-Erinnerungskarte) sowie die Gebrauchsinformation vom Arzt auszuhändigen.
- Patienten sind, neben den anderen Risiken, über das Risiko einer Kieferosteonekrose und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen aufzuklären.
- Denosumab 120 mg (onkologische Indikation) darf nicht bei Patienten mit nicht verheilten Läsionen aus Zahnoperationen oder aus Operationen im Mundbereich angewendet werden (Kontraindikation!).
- Bei Zoledronsäure sollte der Beginn der Behandlung in dieser Situation, außer in medizinischen Notfallsituationen, verschoben werden.
- Vor der Behandlung mit Bisphosphonaten werden für Patienten mit begleitenden Risikofaktoren (Krebs, andere Begleiterkrankungen und -therapien, Rauchen etc.) eine zahnärztliche Untersuchung mit angemessener präventiver Zahnbehandlung und eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung empfohlen.



- Invasive zahnärztliche Eingriffe sollten nur nach sorgfältiger individueller Abwägung durchgeführt und die zeitliche Nähe zur Verabreichung von Zoledronsäure oder Denosumab vermieden werden.
- Eine Kieferosteonekrose kann sich auch noch nach Beendigung der Behandlung entwickeln.
- Falls sich eine Kieferosteonekrose entwickelt hat, soll die weitere Behandlung in enger Abstimmung zwischen dem behandelnden Arzt und einem Zahnarzt oder Kieferchirurgen mit Expertise in der Behandlung von Kieferosteonekrosen erfolgen.

Informationen zur Therapie einer ONJ können unter anderem auf den Internetseiten der Klinik für Kieferchirurgie und plastische Gesichtschirurgie der Charité nachgelesen werden.<sup>8</sup> Zusätzlich wird auf die S3-Leitlinie „Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrosen (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen“ hingewiesen.

### Orale Bisphosphonate

Auch bei oralen Bisphosphonaten gibt es ein, wenn auch geringeres, Risiko für ONJ. Daher sollte der Arzt auch diese Patienten über eine gute Mundhygiene und die Wichtigkeit von Routinezahnuntersuchungen aufklären und dazu auffordern, jedes orale Krankheitssymptom wie wackelnde Zähne, Schmerz oder Schwellung sofort dem Arzt und Zahnarzt mitzuteilen.

### Meldungen unerwünschter Arzneimittel Wirkungen (UAW)

Bitte melden Sie jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung von Denosumab, Bisphosphonaten oder anderen Arzneimitteln an die Arzneimittelkommission der jeweiligen Landesorganisation oder an die jeweils zuständige Bundesoberbehörde (PEI oder BfArM).

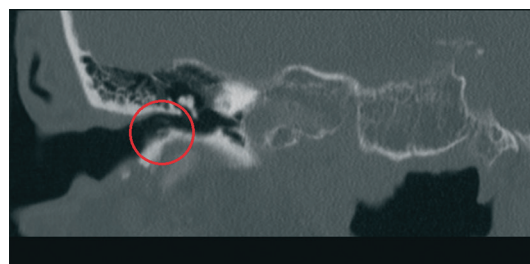
### OSTEONEKROSE DES ÄUSSEREN GEHÖRGANGS

Im September 2015 wurde nach Überprüfung eines Risikosignals für Osteonekrosen des äußeren knöchernen Gehörgangs (Osteonecrosis of the external auditory canal, ONEAC) im Zusammenhang mit oral und parenteral zu verabreichenden Bisphosphonaten sowie mit Denosumab die Aufnahme eines neuen Warnhinweises in die Produktinformationen für alle Bisphosphonate durch den PRAC beschlossen. Nach Bewertung der veröffentlichten Literatur und individueller Fallberichte wurde diese neue



**Abbildung 1:**  
Freiliegender knöcherner Gehörgang rechts bei einem Patienten nach langjährigen Tumortherapien, u. a. nach über zehnjähriger Behandlung mit Bisphosphonaten

Quelle: Dr. med. Florian Bast<sup>11</sup>



**Abbildung 2:**  
CT des Felsenbeins mit kleiner knöcherner Arrosion am Gehörgangsboden rechts desselben Patienten

Quelle: Dr. med. Florian Bast<sup>11</sup>

Nebenwirkung als ein weiterer Klasseneffekt für die Bisphosphonate eingestuft. In der Fachinformation und der Packungsbeilage wird zukünftig auf die Möglichkeit der sehr selten auftretenden Osteonekrose des äußeren Gehörgangs im Zusammenhang mit einer Bisphosphonattherapie und die bestehenden Risikofaktoren hingewiesen.

Für Denosumab konnte in diesem Zusammenhang bisher keine Evidenz gezeigt werden.

Die Abgrenzung zum Cholesteatom, das einen ganz anderen Pathomechanismus aufweist (Einwucherungen von Plattenepithel in das Mittelohr mit nachfolgender chronisch eitriger Entzündung), kann differenzialdiagnostisch, aber auch bei der Meldung der unerwünschten Arzneimittelwirkung zu Schwierigkeiten führen.

In einer dänischen registerbasierten Kohortenstudie wurden zum Beispiel ausschließlich Cholesteatome des externen Gehörgangs im Zusammenhang mit Bisphosphonat-Therapien der Osteoporose gefunden, aber kein einziger Fall von ONEAC. Die Autoren der Studie halten es deshalb für möglich, dass die Merkmale des Cholesteatoms mit einer ONEAC verwechselt werden können.<sup>9</sup>

Die neuen Erkenntnisse führten zu einer Aktualisierung des Pharmakovigilanz-Kodiersystems. Die spezifische Kodierung (PT, LLT 10076896) „Osteonekrose des äußeren Gehörgangs“, bzw. „Osteonecrosis of external auditory canal“ wurde in der Version 18.1 im September 2015 in die MedDRA-Systematik (Medical Dictionary for Regulatory Activities) aufgenommen.<sup>10</sup>

### **KLASSENEFFEKT FÜR ALLE BISPHOSPHONATE**

Während über die ONJ häufiger berichtet wird,<sup>3,5</sup> wurden Berichte zu bisphosphonatassoziierten Nekrosen des knöchernen Gehörgangs nur ganz vereinzelt publiziert.<sup>11</sup> Über diese wurde hauptsächlich im Zusammenhang mit Bisphosphonat-Langzeittherapien berichtet. Weitere Risikofaktoren sind gleichzeitige Behandlung mit Steroiden und Chemotherapie und/oder lokale Risikofaktoren wie Infektionen, Trauma durch forcierte Reinigung des äußeren Gehörgangs, z. B. mit Wattestäbchen, oder Operationen des Ohres.

Die Prädispositionsstelle des Kieferknochens begründet sich auf Besonderheiten in der Blutversorgung, der Struktur, Funktion und der Mikrobiologie des Kieferknochens an der Grenzzone zwischen innen und außen. Allerdings gibt es dahingehend Ähnlichkeiten dieser Merkmale zwischen Kieferknochen und dem nur zart überhäuteten äußeren Gehörgang. Als mögliche pathophysiologische Mechanismen gelten die starke Reduzierung des Knochenbaus, eine direkt toxische Wirkung auf den Knochen, Hemmung der Angiogenese und immunmodulatorische Prozesse (Abbildungen 1 und 2).<sup>12</sup>

Die Definition einer ONEAC basiert auf der Definition der ONJ und gilt für den lokal freiliegenden Knochen im Gehörkanal, der acht Wochen nach Diagnose nicht verheilt ist, bei einem Patienten mit Bisphosphonat-Langzeittherapie, der keiner Strahlentherapie in der temporalen Schädelregion ausgesetzt war.<sup>13</sup>

Insbesondere HNO-Ärzte und Ärzte, die Bisphosphonate verschreiben, sollten über den möglichen Zusammenhang einer ONEAC mit einer Bisphosphonattherapie informiert sein und diese Nebenwirkung bei Patienten mit Symptomen einer Ohrerkrankung, einschließlich chronischer Ohrinfektionen, in Erwägung ziehen. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Ohrenschmerzen, Ausfluss aus den Ohren und/oder Ohrinfektionen während ihrer Bisphosphonattherapie sofort an ihren Arzt zu wenden.

Die Anzahl der Nebenwirkungsmeldungen zu ONEAC unter Bisphosphonaten ist zwar extrem niedrig im Vergleich zu der einer ONJ. So weisen in der EudraVigilance-Datenbank lediglich 29 Fälle auf eine ONEAC hin; dagegen waren bis Ende 2013 12.000 ONJ-Fälle gemeldet worden. Dabei könnte es sich allerdings auch um ein Underreporting aufgrund von Fehldiagnosen handeln; möglicherweise wird der Zusammenhang mit den Bisphosphonaten (oder Denosumab) in manchen Fällen nicht erkannt.



## REFERENZEN

1. [ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm)

2. CHMP ASSESSMENT REPORT ON BISPHOSPHONATES AND OSTEO-NECROSIS OF THE JAW. EMEA/CHMP/291125/2009; [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2010/01/WC500051428.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500051428.pdf)

3. Hafner-Blumenstiel V et al.: Kieferosteonekrosen und schwere Hypokalzämien unter Therapie mit Denosumab. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2014;2:21-29; <http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/Archiv/bulletin-archiv2014.html>

4. EMEA/CHMP/291125/2009 BISPHOSPHONATES AND OSTEO-NECROSIS OF THE JAW Procedure under Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004

5. BfArM: Bisphosphonathaltige Arzneimittel (Alendronat, Clodronat, Etidronat, Ibandronat, Neridronat, Pamidronat, Risedronat, Tildronat, Zoledronat): erhöhte kardiovaskuläre Risiken bzw. Kiefernekrosen; [www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV\\_ST-PA-a-f/bisphosphonate-onj.html](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_ST-PA-a-f/bisphosphonate-onj.html)

6. Rote-Hand-Brief: XGEVA® 120 mg Injektionslösung (Denosumab) und das Risiko einer Kieferosteonekrose. <http://www.pei.de/Arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/2015/ablage2015/2015-07-30-rhb-xgeva-denosumab.html>

7. Siehe Fachinformation Zometa® vom 03.07.2015 unter [ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h176.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h176.htm) und Aclasta® vom 28.05.2015 [ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h308.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h308.htm)

8. [http://mkg-cbf.charite.de/klinik/klinische\\_schwerpunkte/bisphosphonat\\_und\\_denosumab\\_assoziierte\\_kiefernekrosen/](http://mkg-cbf.charite.de/klinik/klinische_schwerpunkte/bisphosphonat_und_denosumab_assoziierte_kiefernekrosen/)

9. Thorsteinsson AL et al.: Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the External Auditory Canal: A Case Report. J Clin Med Case Reports. 2015;2(1):3

10. What's New MedDRA Version 18.1.; [http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/whats-new\\_18\\_1\\_english.pdf](http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/whats-new_18_1_english.pdf)

11. Bast F et al.: Beidseitige bisphosphonatassoziierte Osteonekrose des Gehörgangs. HNO. 2012;60:1127-1129

## DENOSUMAB – EVIDENZ BISHER NICHT AUSREICHEND

In die Signaldetektion der EMA im September 2015 gingen drei Verdachtsfälle mit Defekten im Ohrkanal zu Denosumab ein, die bei zwei Tumorpatienten mit komplexer Vorbehandlung und Strahlentherapie im Kieferbereich sowie einem Patienten mit nicht gesicherter Denosumab-Exposition beobachtet wurden. Aufgrund dieser Evidenzlage konnte kein erhöhtes Risiko für ONEAC unter Denosumab ermittelt werden.

Bei einem neuen, dem einzigen derzeit bekannten deutschen Verdachtsfall einer ONEAC (Oktober 2015) nach Denosumab zeigt sich das oben genannte Problem der Abgrenzung zum Cholesteatom und der Kodierung sehr anschaulich: Bei der 77-jährigen Patientin mit einem Mammakarzinom in der Vorgeschichte stand die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose im Vordergrund der Therapie. Nach zwei Jahren und sieben Monaten unter Prolia® wurde im März 2015 bei einer HNO-ärztlichen Untersuchung wegen Schwerhörigkeit ein Defekt festgestellt und als Osteonekrose (mit dem Zusatz „des äußeren Gehörgangs“), Cholesteatom, Hautdefekt und Wundheilungsstörung diagnostiziert. In die Kodierung wurden vom berichtenden Arzt ausdrücklich sowohl Cholesteatom als auch Osteonekrose des äußeren Gehörgangs einbezogen, da eine eindeutige differenzialdiagnostische Zuordnung zum Zeitpunkt der Untersuchung klinisch nicht möglich war.

## RISIKOMINIMIERENDE MASSNAHMEN

Im Ergebnis führten diese Erkenntnisse zu Änderungen der Produktinformationen aller Bisphosphonate mit Aufnahme eines neuen Warnhinweises und der Aufnahme der Nebenwirkung „Osteonekrose des äußeren Gehörgangs“ als Klasseneffekt. Zusätzlich sollen verschreibende Ärzte und HNO-Ärzte über dieses neue Risiko informiert werden.

Für Denosumab wurden keine Änderungen der Produktinformation beschlossen.

Auch in Anbetracht der neu definierten bzw. identifizierten Risiken bleibt nach Beurteilung durch den PRAC das Nutzen-Risiko-Verhältnis der hier diskutierten Substanzen in den zugelassenen Indikationen eindeutig positiv.

Um diese Risiken weiter beobachten zu können, sind Meldungen der unerwünschten Arzneimittelwirkungen sehr wichtig. Ärzte sind dringend aufgefordert, jeden Fall einer Osteonekrose des äußeren Gehörgangs im Zusammenhang mit einer Bisphosphonat- oder Denosumabtherapie oder mit jedem anderen Arzneimittel an die Arzneimittelkommission der jeweiligen Landesorganisation oder an die jeweils zuständige Bundesoberbehörde (PEI oder BfArM) zu melden.

## FAZIT

Für die Arzneimittel, die Zoledronsäure oder Denosumab enthalten, wurden als Risikominimierungsmaßnahmen die Fachinformation und Packungsbeilage zu Kieferosteonekrosen präzisiert und eine Patienten-Erinnerungskarte („Patient Reminder Card“) eingeführt.

Diese Maßnahmen sind das Ergebnis einer systematischen Überprüfung der bisherigen Risikominimierung hinsichtlich Kieferosteonekrosen bei intravenösen Bisphosphonaten und Denosumab durch den PRAC.

Nach Signalbewertung durch den PRAC wurde außerdem die Osteonekrose des äußeren Gehörgangs als neuer Klasseneffekt aller Bisphosphonate, besonders bei Langzeitanwendung, eingestuft und in die Produktinformationen aufgenommen sowie das MedDRA-Kodiersystem entsprechend ergänzt.

12. Reid IR: Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? Bone. 2009;44(1):4-10

13. Salzman R et al.: Osteonecrosis of the external auditory canal associated with oral bisphosphonate therapy:

case report and literature review. Otol Neurotol. 2013;34(2):209-213

## // Kein Hinweis auf Zusammenhang zwischen HPV-Impfung und zwei seltenen Syndromen //

C. VOLZ-ZANG

F. ROCHA

(PEI)

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) führte im Rahmen eines Artikel-20-Verfahrens eine erneute Überprüfung der Sicherheit von HPV-Impfstoffen durch. Die Überprüfung auf Bitten der dänischen Zulassungsbehörde erfolgte im Hinblick auf die beiden seltenen Syndrome CRPS (komplexes regionales Schmerzsyndrom) und POTS (posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom). Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) bei der EMA kam nach eingehender Bewertung aller verfügbaren Daten zu dem Ergebnis, dass die im zeitlichen Zusammenhang mit HPV-Impfungen beobachteten Melderaten zu diesen Erkrankungen der erwarteten Häufigkeit des Auftretens in der untersuchten Altersgruppe (weibliche Jugendliche im Alter von 10–17 Jahren) entspricht. Der PRAC schließt daraus, dass die derzeit verfügbaren Informationen keinen Hinweis auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Impfung mit einem der HPV-Impfstoffe und der Entwicklung eines CRPS bzw. POTS geben.

### HINTERGRUND

Am 13. Juli 2015 hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) eine zusätzliche Überprüfung des Sicherheitsprofils der humanen Papillomavirusimpfstoffe (HPV-Impfstoffe) angekündigt,<sup>1</sup> nachdem die EU-Kommission auf Bitten der dänischen Zulassungsbehörde ein sogenanntes Artikel-20-Verfahren gemäß Verordnung (EG) Nr. 726/2004 initiiert hatte.

Nach Angaben der EMA waren zu diesem Zeitpunkt weltweit etwa 72 Millionen Personen mit den in der EU zugelassenen HPV-Impfstoffen geimpft worden. Die Impfstoffe sollen Vorstufen bösartiger Gewebeveränderungen im Genitalbereich verhindern und vor Zervixkarzinomen und bestimmten anderen Malignomen schützen. Das Zervixkarzinom ist weltweit die vierthäufigste tödliche Krebserkrankung bei Frauen<sup>2</sup> mit jährlich Tausenden Todesfällen in Europa trotz entsprechender Screeningprogramme zur Früherkennung der Erkrankung. Eine Übersicht der Wirksamkeit der Impfung wurde 2014 von Mitgliedern der Ständigen Impfkommision und Mitarbeitern des Robert Koch-Instituts veröffentlicht.<sup>3</sup>

Die im November 2015 abgeschlossene Bewertung des PRAC im Rahmen des Artikel-20-Verfahrens<sup>4</sup> bezog sich primär auf zwei selten berichtete Syndrome: das komplexe regionale Schmerzsyndrom (complex regional pain syndrome, CRPS, siehe Kasten Seite 11) sowie das posturale orthostatische Tachykardiesyndrom (postural orthostatic tachycardia syndrome, POTS, siehe Kasten Seite 12). In Dänemark war im Vergleich zu anderen Mitgliedsländern eine vergleichsweise hohe Zahl an Fällen von POTS im zeitlichen Zusammenhang mit einer HPV-Impfung berichtet worden.<sup>5</sup>

Schon im Jahr 2013 wurden vom PRAC Meldungen über CRPS und POTS bei jungen Frauen im zeitlichen Zusammenhang mit einer HPV-Impfung bewertet,<sup>6</sup> ohne dass ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung festgestellt werden konnte. Beide Syndrome sind schon lange Zeit vor der Einführung der HPV-Impfstoffe bekannt gewesen. Sie werden auch bei nicht geimpften Personen beobachtet und können daher rein zufällig im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung auftreten, ohne dass ein ursächlicher Zusammenhang zur Impfung besteht. Die Symptome von CRPS und POTS können mit anderen Erkrankungen überlappen, was die Diagnose sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch in

der geimpften Gruppe schwierig macht. Auf Basis der verfügbaren Daten wird geschätzt, dass in der Allgemeinbevölkerung pro Jahr etwa 150 auf eine Million Mädchen und junge Frauen im Alter zwischen 10–19 Jahren ein CRPS und pro Jahr mindestens 150 auf eine Million Mädchen und junge Frauen ein POTS entwickeln.

### CRPS – KOMPLEXES REGIONALES SCHMERZSYNDROM

Das CRPS gehört zu den neurologisch-orthopädisch-traumatologischen Erkrankungen. Es kann nach Traumen, Operationen und Entzündungen auftreten und ist durch anhaltende regionale Schmerzen, Störungen der Hautdurchblutung und des Schwitzens, Ödeme, Sensibilitätsstörungen, Störungen der Motorik einschließlich Bewegungseinschränkungen und durch trophische Störungen (an Hautanhangsgebilden wie Haaren und Nägeln, im Bindegewebe, in Muskeln und Knochen) charakterisiert. Langfristig kann es zu einer Dystrophie und Atrophie von Gliedmaßen kommen. Der Pathomechanismus ist weitgehend unbekannt, ein gestörter Heilungsverlauf des betroffenen Gewebes wird vermutet. Eine neuronale Entzündungsreaktion, sowohl peripher als auch zentral, wird angenommen. Bemerkenswert ist, dass das Auftreten eines CRPS und dessen Schweregrad nicht mit dem Schweregrad der Ausgangsverletzung korreliert. Die Prognose ist insgesamt eher ungünstig, vor allem wenn die Symptome erst in einem späteren Stadium dem richtigen Krankheitsbild zugeordnet werden.

#### Die „Budapest-Kriterien“ für CRPS<sup>7</sup>

1. Anhaltender Schmerz, der durch das Anfangstrauma nicht mehr erklärt wird.
2. In der Anamnese mindestens ein Symptom aus mindestens drei der vier folgenden Kategorien:
  - a) sensorisch: Hyperästhesie (Überempfindlichkeit für Berührung) und/oder Allodynie (Überempfindlichkeit für Schmerzreize)
  - b) vasomotorisch: Asymmetrie der Hauttemperatur und/oder Veränderung der Hautfarbe und/oder Asymmetrie der Hautfarbe
  - c) sudomotorisch: Ödem und/oder Veränderung im Schwitzen und/oder Asymmetrie beim Schwitzen
  - d) motorisch/trophisch: reduzierte Beweglichkeit und/oder motorische Dysfunktion (Schwäche, Tremor, Dystonie) und/oder Veränderungen von Haar-, Haut- oder Nagelwachstum
3. Zum Zeitpunkt der Untersuchung mindestens ein Symptom aus mindestens zwei der vier folgenden Kategorien:
  - a) sensorisch: nachgewiesene Hyperästhesie und/oder Allodynie
  - b) vasomotorisch: nachgewiesene Asymmetrie der Hauttemperatur und/oder Veränderung/ Asymmetrie der Hautfarbe
  - c) sudomotorisch: nachgewiesenes Ödem und/oder nachgewiesene Veränderung im Schwitzen und/oder Asymmetrie beim Schwitzen
  - d) motorisch/trophisch: nachgewiesene reduzierte Beweglichkeit und/oder motorische Dysfunktion (Schwäche, Tremor, Dystonie) und/oder Veränderungen von Haar-, Haut- oder Nagelwachstum

CRPS kann in zwei Typen unterschieden werden, die sich durch die Abwesenheit (CRPS I) oder die Anwesenheit (CRPS II) einer umschriebenen Verletzung peripherer Nerven unterscheiden.

Die Diagnose eines CRPS basiert auf der klinischen Untersuchung, es gibt keine spezifischen Labortests. Eine internationale Konsensusgruppe hat Diagnosekriterien für CRPS („Budapest-Kriterien“, siehe Kasten Seite 11) aufgestellt.<sup>7</sup>

### **POTS – POSTURALES ORTHOSTATISCHES TACHYKARDIESYNDROM**

Beim posturalen orthostatischen Tachykardiesyndrom liegt eine orthostatische Dysregulation vor, die vermutlich auf eine Störung des autonomen Nervensystems zurückzuführen ist. POTS ist durch ein ausgeprägtes Herzrasen mit einem Anstieg der Herzfrequenz kurz nach dem Aufrichten charakterisiert. Dabei bleibt der Blutdruck weitgehend konstant oder steigt leicht an. Symptome können sein: Schwindel, Herzrasen, Übelkeit, Schwäche bis hin zur Bewusstlosigkeit, die zum Hinsetzen oder -legen zwingen, worunter die Beschwerden rasch nachlassen.

Obwohl POTS hauptsächlich über Tachykardie und orthostatische Symptome definiert wird, ist es häufig auch mit anderen Symptomen assoziiert wie migräneartigen Kopfschmerzen, chronischen Schmerzen, gastrointestinalen Beschwerden sowie Schlafstörungen und Kurzatmigkeit. Vor allem Müdigkeit ist ein häufig auftretendes Symptom. Inzwischen wird eine gewisse Überlappung zwischen POTS und dem chronischen Müdigkeitssyndrom (Chronic Fatigue Syndrome, CFS) angenommen.

POTS kann Menschen aller Altersstufen betreffen, aber die überwiegende Mehrheit (80–85 %) sind Frauen im gebärfähigen Alter (13–50 Jahre). Patienten berichten häufig, dass ihre Symptome nach akuten Stressoren (z. B. Schwangerschaft, große Operationen, vorausgegangene Virusinfektion) einsetzen. Viele Patienten erholen sich wieder vollständig, mit und ohne Behandlung, einige haben jedoch persistierende Symptome. Etwa 50 Prozent der Patienten mit post-viralem POTS erholen sich innerhalb von zwei bis fünf Jahren. Die Prognose ist bei jüngeren Patienten am besten.

Zu den Ursachen und der Pathophysiologie des POTS ist wenig bekannt. Es wird vermutet, dass multiple Prozesse involviert sind.

Die Diagnose eines POTS basiert auf der Kipptischuntersuchung oder dem Schellong-Test und der Anwesenheit weiterer Symptome wie Benommenheit oder Fatigue (siehe Kasten unten).

#### **Falldefinition für POTS, basierend auf<sup>8,9</sup>**

Posturales Tachykardiesyndrom ist definiert als ein klinisches Syndrom, das in der Regel gekennzeichnet ist durch

- (1) häufige Symptome, die mit dem Aufstehen auftreten, wie Benommenheit, Herzklopfen, Zittern, allgemeine Schwäche, Sehstörungen, Belastungsintoleranz und Fatigue, die sich durch Liegen verbessern
- (2) Anstieg der Herzfrequenz um  $\geq 30$  Schläge pro Minute für mehr als 30 Sekunden bei Wechsel von der liegenden in die stehende Position (oder um  $\geq 40$  Schläge pro Minute bei Personen im Alter von 12–19 Jahren) in Abwesenheit von orthostatischer Hypotonie (systolischer Blutdruckabfall  $> 20$  mmHg)
- (3) Symptome dauern länger als sechs Monate
- (4) keine nachweisbare andere Ursache der orthostatischen Symptome oder der Tachykardie (z. B. aktive Blutungen, akute Dehydratation, Medikamente)

### HPV-IMPfstOFFE

In Europa werden HPV-Impfstoffe unter den Namen Gardasil®/Silgard®, Gardasil 9® und Cervarix® vermarktet. Gardasil® wurde im September 2006 in Europa zugelassen und ist sowohl bei Mädchen als auch Jungen zur Prävention von präkanzerogenem Wachstum und Krebs in Cervix und Anus sowie zur Prävention von Genitalwarzen zugelassen. Es schützt vor vier HPV-Typen (Typen 6, 11, 16 und 18). Gardasil 9® (zugelassen im Juni 2015) hat die gleiche Indikation, schützt aber vor neun Virustypen (HPV-Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58). Cervarix® wurde im September 2007 zum Einsatz bei Mädchen und Frauen zum Schutz vor präkanzerogenem Wachstum und Krebs in Cervix und im Genitalbereich zugelassen. Es ist wirksam gegen die Virustypen 16 und 18. Die Impfstoffe wurden nach ihrer Zulassung weltweit in viele nationale Impfprogramme aufgenommen.

In Deutschland wird zur Reduktion der Krankheitslast durch Gebärmutterhalskrebs eine generelle Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV-Typen 16, 18) für alle Mädchen im Alter von 9–14 Jahren empfohlen. Spätestens bis zum 18. Geburtstag sollen versäumte Impfungen gegen HPV nachgeholt werden. Die vollständige Impfserie sollte vor dem ersten Geschlechtsverkehr abgeschlossen sein. Frauen, die älter als 17 Jahre sind und keine Impfung gegen HPV erhalten haben, können ebenfalls von einer Impfung gegen HPV profitieren.<sup>10</sup>

### BEWERTUNG DES PRAC

Für die erneute Bewertung des Risikos für CRPS und POTS im Zusammenhang mit einer HPV-Impfung wurden einerseits die Zulassungsinhaber gebeten, eine Zusammenstellung aller Fälle von CRPS und POTS aus klinischen Prüfungen und Postmarketing-Surveillance zu liefern, wobei auch möglicherweise noch undiagnostizierte Fälle mit Hilfe eines speziellen Suchalgorithmus einbezogen wurden. Daneben flossen Daten aus der Literatur, aus der Eudravigilance-Datenbank der EMA sowie Berichte von Zulassungsbehörden oder aus der Öffentlichkeit in die Bewertung ein.

Insgesamt wurden Sicherheitsdaten aus klinischen Studien von 60.594 Personen für Gardasil®/Silgard® und Gardasil 9® sowie 42.047 Personen für Cervarix® in die Analyse eingeschlossen.

### CRPS

In klinischen Studien mit Cervarix® wurde kein Fall von CRPS identifiziert. Die Inzidenz für CRPS in den klinischen Studien mit Gardasil®/Silgard® and Gardasil 9® war kleiner als ein Fall pro 10.000 Personenjahre und war vergleichbar in den Gardasil®/Silgard®- und Gardasil 9®- und den entsprechenden Placebo-Kohorten.

Eine Analyse der beobachteten versus der zu erwartenden Anzahl von Spontanberichten aus der Postmarketing-Surveillance (Observed-versus-expected-Analyse) ergab keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von CRPS durch eine HPV-Impfung.

Die detaillierte Analyse der Berichte von CRPS zeigte zudem kein konsistentes Muster hinsichtlich des Zeitintervalls von der Impfung bis zum Symptombeginn (TTO, time to onset). Die Wissenschaftliche Beratungsgruppe für Impfstoffe (SAG, Scientific Advisory Group on vaccines) schlussfolgerte zudem, dass die meisten untersuchten Berichte zu CRPS offenbar nicht die etablierten Diagnosekriterien für diese Erkrankung erfüllen.

Insgesamt weisen die verfügbaren Daten nicht auf einen kausalen Zusammenhang zwischen HPV-Impfung und CRPS hin.

## POTS

In klinischen Studien mit Cervarix® wurde kein Fall von POTS identifiziert. Die Inzidenz für POTS in den klinischen Studien mit Gardasil®/Silgard® and Gardasil 9® war geringer als ein Fall pro 10.000 Personenjahre und war vergleichbar in den Gardasil®/Silgard®/Gardasil 9®- und den entsprechenden Placebo-Kohorten.

Eine Analyse der beobachteten versus der zu erwartenden Anzahl von Spontanberichten aus der Postmarketing-Surveillance (Observed-versus-expected-Analyse) ergab keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von POTS durch eine HPV-Impfung.

Auch hier zeigte die detaillierte Analyse der Berichte von POTS zudem kein konsistentes Muster hinsichtlich des Zeitintervalls von der Impfung bis zum Symptombeginn (TTO, time to onset). Der Großteil der POTS-Berichte stammt aus einem Zentrum in Dänemark, das inzwischen weitere Informationen zu den Fallberichten veröffentlicht hat,<sup>5</sup> wonach einige der Betroffenen an einem chronischen Müdigkeitssyndrom (CFS) leiden. Auch der SAG war zu dem Schluss gekommen, dass die meisten der berichteten POTS-Berichte besser der Definition eines CFS entsprechen oder zumindest Eigenschaften von CFS aufweisen.

Eine im Vereinigten Königreich durchgeführte Untersuchung zu Fatigue-Syndromen ergab in verschiedenen epidemiologischen Analysen keine Assoziation mit der bivalenten HPV-Impfung (Cervarix®).<sup>11</sup>

Insgesamt weisen die verfügbaren Daten nicht auf einen kausalen Zusammenhang zwischen HPV-Impfung und POTS hin.

## VERDACHTSFALLMELDUNGEN VON CRPS UND POTS IM ZEITLICHEN ZUSAMMENHANG MIT HPV-IMPFUNGEN IN DEUTSCHLAND

Das Paul-Ehrlich-Institut hat in seiner Nebenwirkungsdatenbank eine Recherche zu Meldungen eines CRPS bzw. eines POTS im zeitlichen Zusammenhang mit den beiden in Deutschland verfügbaren HPV-Impfstoffen Gardasil® und Cervarix® seit der jeweiligen Zulassung bis zum 31. Oktober 2015 durchgeführt. Die Datenbankabfrage ergab vier Meldungen, in denen über ein CRPS berichtet wurde. Alle Meldungen betrafen den Impfstoff Gardasil®. Eine Meldung bezieht sich auf einen Literaturbericht.<sup>12</sup> Vor dem Hintergrund der in den Niederlanden bei Mädchen und Frauen im Alter von 9–29 Jahren ermittelten Inzidenz eines CRPS I von 14,9–28,0 auf 100.000 Personenjahre<sup>13</sup> und der vom PEI freigegebenen Impfstoffdosen sind die Meldungen eines CRPS aus Deutschland im zeitlichen Zusammenhang mit einer HPV-Impfung als nicht ungewöhnlich häufig anzusehen.

Die Recherche ergab keine Meldung eines den Fallkriterien entsprechenden POTS. Darüber hinaus liegen dem PEI zwei Meldungen vor, in denen die berichtete Symptomatik zu der Diagnose eines chronischen Müdigkeitssyndroms (CFS) bei den Betroffenen geführt hat. In einem Fall wurde Gardasil® und in dem anderen Fall Cervarix® verimpft. In beiden Fällen waren die Fallkriterien eines POTS nicht erfüllt.



**FAZIT**

Der PRAC stellte fest, dass CRPS und POTS auch in der ungeimpften Bevölkerung auftreten und in der medizinischen Literatur auch schon vor der Entwicklung der HPV-Impfung bekannt waren.

Die aktuelle Überprüfung durch den PRAC ergab keinen Hinweis darauf, dass sich die Gesamthäufigkeiten dieser beiden Syndrome bei geimpften Mädchen und jungen Frauen von den erwarteten Häufigkeiten in dieser Altersgruppe unterscheiden.

Der PRAC schlussfolgert, dass die verfügbaren Informationen keinen Hinweis auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Impfung mit einem der HPV-Impfstoffe und der Entwicklung eines CRPS bzw. POTS geben. Daraus folgt, dass die Anwendung der Impfstoffe weiterhin gemäß den aktuellen Produktinformationen erfolgen kann.

**REFERENZEN**

- EMA; press release: EMA to further clarify safety profile of human papillomavirus (HPV) vaccines; 13.07.2015; [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2015/07/news\\_detail\\_002365.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/07/news_detail_002365.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
- [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Human\\_papillomavirus\\_vaccines/human\\_referral\\_prac\\_000053.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Human_papillomavirus_vaccines/human_referral_prac_000053.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)
- Delere Y et al.: The Efficacy and Duration of Vaccine Protection Against human Papillomavirus. Dtsch Arztebl Int. 2014;111:584-591
- HPV vaccines Article-20 procedure – Assessment report vom 11. November 2015; [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/HPV\\_vaccines\\_20/Opinion\\_provided\\_by\\_Committee\\_for\\_Medicinal\\_Products\\_for\\_Human\\_Use/WC500197129.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vaccines_20/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500197129.pdf)
- Brinth LS et al.: Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papilloma virus. Vaccine. 2015;33(22):2602-2605
- Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of the 8-11 July 2013 meeting; [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2013/09/WC500150071.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/09/WC500150071.pdf)
- Harden RN et al.: Validation of proposed diagnostic criteria (the „Budapest Criteria“) for Complex Regional Pain Syndrome. Pain. 2010;150(2):268-274
- Raj SR: Postural tachycardia syndrome (POTS). Circulation. 2013;127(23):2336-2342
- Sheldon RS et al.: 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. Heart Rhythm. 2015 Jun;12(6):e41-63
- Epidemiologisches Bulletin; 24. August 2015/Nr. 34; Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: August 2015; [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/34\\_15.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/34_15.pdf?__blob=publicationFile)
- Donegan K et al.: Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. Vaccine. 2013;31(43):4961-4967
- Haug V et al.: Complex regional pain syndrome I following vaccination against human papillomavirus. Neuro-pediatrics. 2013;44-PS23\_1083
- de Mos M et al.: Medical history and the onset of the complex regional pain syndrome (CRPS). Pain. 2009;139:458-466

## // Überempfindlichkeitsreaktionen auf verschreibungspflichtige Arzneimittel in der ambulanten Verordnung //

B. SACHS

W. FISCHER-BARTH

(BfArM)

**Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel lassen sich in Bezug auf die Latenzzeit bis zum Auftreten in Soforttyp- und verzögerte Reaktionen unterteilen. Für bestimmte Wirkstoffe wird in der Literatur ein größeres Risiko bei der Anwendung beschrieben. In einer aktuellen Studie, über die hier berichtet wird,<sup>1</sup> wurde der Frage nachgegangen, welche ambulant verschriebenen Wirkstoffe in einer Nebenwirkungs-Datenbank bezogen auf ihre Verordnungszahlen am häufigsten als Auslöser dieser Reaktionen gemeldet wurden.**

**Dabei zeigte sich, dass sowohl für Soforttypreaktionen als auch für schwere Hautreaktionen Antibiotika sehr häufig als Auslöser berichtet werden. Bei der Bewertung der Ergebnisse müssen allerdings methodenimmanente Einschränkungen der Datenbankrecherche beachtet werden. Die Autoren weisen auch ausdrücklich darauf hin, dass nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, wie z. B. nicht steroidale Analgetika nicht berücksichtigt wurden. In diesem Beitrag werden wichtige Aspekte der publizierten Studie vorgestellt.**

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel werden in Bezug auf die Latenzzeit bis zum Auftreten der Reaktion nach Einnahme des Arzneimittels in Soforttyp- und verzögerte Reaktionen unterteilt. Zu den Maximalvarianten der Soforttypreaktionen zählen anaphylaktische Reaktionen, die in Deutschland in vier Schweregrade unterteilt werden. Die toxisch-epidermale Nekrolyse sowie das Stevens-Johnson-Syndrom stellen Maximalvarianten der verzögerten Reaktionen dar.<sup>2,3</sup> In der hier vorgestellten Untersuchung<sup>1</sup> wurde der Frage nachgegangen, welche ambulant verschriebenen Wirkstoffe in einer Nebenwirkungs-Datenbank über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW-Datenbank), bezogen auf ihre Verordnungszahlen, am häufigsten als Auslöser dieser Reaktionen gemeldet wurden. Zu diesem Zweck führten die Autoren eine Analyse der Nebenwirkungsberichte in der UAW-Datenbank des BfArM durch und verknüpften die Meldezahlen mit öffentlich verfügbaren Angaben zur Verordnungshäufigkeit.<sup>4</sup> Darüber hinaus verfolgte die Arbeit das Ziel, den Leser auf die öffentlich zugänglichen Quellen zu UAW-Verdachtsmeldungen sowie zu Verordnungszahlen aufmerksam zu machen und für die Besonderheiten bei der Interpretation dieser Daten zu sensibilisieren.

Die UAW-Datenbank des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) enthielt zum Zeitpunkt der Recherche (Stand: 10.12.2013) ca. 310.000 Meldungen über UAW-Verdachtsfälle, sogenannte Spontanberichte, aus Deutschland, die im Wesentlichen von Ärzten oder pharmazeutischen Unternehmen aufgrund ihrer Meldeverpflichtung berichtet wurden. Die in den Meldungen berichteten Nebenwirkungen werden in der UAW-Datenbank mit international standardisierten medizinischen Begriffen (MedDRA<sup>5</sup>) verschlagwortet, um eine Recherche der Fälle innerhalb der Datenbank zu ermöglichen. In Bezug auf die UAW-Datenbank des BfArM und Limitierungen des Spontanberichtssystems wird auf die Literatur verwiesen.<sup>6,7</sup>

### **WELCHE BERICHTE WURDEN BERÜCKSICHTIGT?**

In die Analyse wurden nur solche Berichte eingeschlossen, in denen mindestens ein Arzneimittel als verdächtig angegeben wurde. Berichte, die z. B. lediglich Interaktionen meldeten, wurden ausgeschlossen.

Es erfolgte keine Einschränkung in Bezug auf die Darreichungsform.

Aufgrund der großen Fallzahl der identifizierten Berichte (s. u.) konnte keine Analyse der einzelnen Berichte in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit eines kausalen Zusammenhanges zwischen der Anwendung des Arzneimittels und der beobachteten Nebenwirkung oder in Bezug auf die Richtigkeit der gemeldeten Diagnose erfolgen. Das bedeutet, dass die Gesamtmenge der identifizierten Berichte der Erfahrung nach auch Berichte enthält, in denen ein kausaler Zusammenhang unwahrscheinlich oder nicht beurteilbar ist. Verdachtsfälle aus klinischen Prüfungen und solche, die in der wissenschaftlichen Literatur publiziert worden sind, wurden nicht berücksichtigt.

Zunächst wurden alle Verdachtsmeldungen über anaphylaktische Reaktionen und schwere Hautreaktionen innerhalb der UAW-Datenbank von 1/1998 bis 12/2012 identifiziert und nach ihrer Häufigkeit in Bezug auf den mutmaßlich auslösenden Wirkstoff geordnet. Dafür wurde ein international standardisiertes Suchprofil (sogenannte standardised MedDRA query; SMQ<sup>8</sup>) verwendet. Prinzipiell kann ein enges (enthält die Kerndiagnosen) oder ein breites SMQ-Suchprofil ausgewählt werden. In Bezug auf die SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ wurde zusätzlich ein algorithmischer Suchansatz nachgeschaltet, der Suchbegriffe aus der engen und breiten Suchabfrage mit einem Algorithmus kombiniert.<sup>9</sup> Die Anwendung des Algorithmus kann die Identifikation von relevanten Fällen verbessern, wenn mehr als ein MedDRA-Term der SMQ in einem Einzelfall kodiert wurde.

Da im Gegensatz zur SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ für die SMQ „Schwere Hautreaktionen“ kein standardisierter Algorithmus zur Verfügung steht, wurde bezüglich der schweren Hautreaktionen eine breite Suche durchgeführt. In dem breiten Suchprofil sind neben der Diagnose „toxisch epidermale Nekrolyse“ noch weitere medizinische Symptome enthalten, die bei dieser Diagnose auftreten können und diese Diagnose daher nahelegen, auch wenn die Diagnose toxisch epidermale Nekrolyse als solche nicht berichtet wird. Aus diesem Grund wurden mit dem breiten Suchansatz zu einem gewissen Teil Fälle identifiziert, die milderen klinischen Varianten und nicht dem Vollbild z. B. der schweren Hautreaktion im Sinne einer toxisch epidermalen Nekrolyse entsprachen.

Die Abbildung auf Seite 18 veranschaulicht, wie die Spontanberichte ausgewählt und dann mit den Expositionsdaten verknüpft wurden.

### **WELCHE WIRKSTOFFE WURDEN AUSGEWÄHLT?**

Für die Analyse wurden die 35 Wirkstoffe (s. u.) mit der höchsten absoluten Anzahl von Verdachtsmeldungen für die SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ bzw. die 20 Wirkstoffe mit der höchsten absoluten Anzahl von Verdachtsmeldungen für die SMQ „Schwere Hautreaktionen“ in der UAW-Datenbank im beschriebenen Zeitraum berücksichtigt. Um die zehn Wirkstoffe mit der höchsten Berichtsrate (Anzahl Verdachtsmeldungen / definierte Tagesdosen) zu benennen, wurde die Suche auf insgesamt 35 Wirkstoffe erweitert (Tabelle 1, Seite 20). Dies war notwendig, weil aufgrund der unten genannten Ein- bzw. Ausschlusskriterien (Verschreibungspflicht der Wirkstoffe bzw. keine Anwendung in relevantem Umfang im Krankenhaus) keine ausreichende Anzahl von Wirkstoffen unter den 20 Wirkstoffen mit der höchsten absoluten Anzahl von UAW-Meldungen zu anaphylaktischen Reaktionen generiert werden konnte.

### **WARUM WURDEN OTC-ARZNEIMITTEL AUSGESCHLOSSEN?**

In der vorliegenden Untersuchung wurde auf verschreibungspflichtige Wirkstoffe fokussiert, da nur für diese Verordnungshäufigkeiten öffentlich verfügbar waren.

Verdachtsmeldungen über anaphylaktische Reaktionen für die Wirkstoffe Diclofenac (n=333 Berichte)

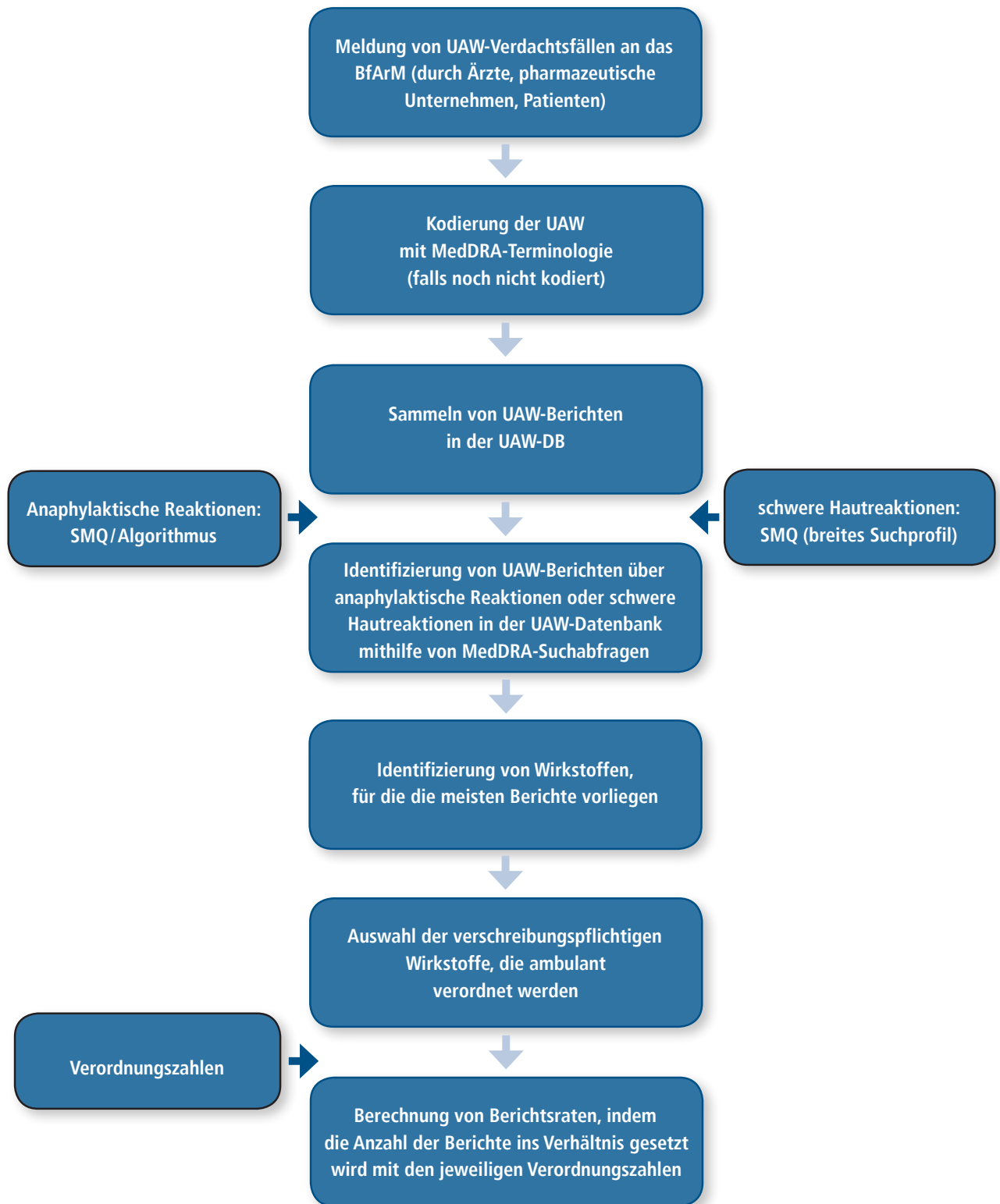


Abbildung:  
Workflow des methodischen Vorgehens in Bezug auf die Identifizierung der UAW-Berichte und die Verknüpfung mit Verordnungszahlen

und Ibuprofen (n=99 Berichte) wurden daher nicht berücksichtigt, obwohl diese Wirkstoffe bezogen auf die absolute Häufigkeit der Verdachtsmeldungen auf Platz 2 (Diclofenac) bzw. Platz 16 (Ibuprofen) lagen (Tabelle 1, Seite 20). Analog wurden in Bezug auf schwere Hautreaktionen Verdachtsmeldungen zu den Wirkstoffen Paracetamol (Platz 2; n=213 Berichte), Acetylsalicylsäure (ASS) (Platz 5; n=201 Berichte), Diclofenac (Platz 6; n=189 Berichte), Ibuprofen (Platz 15; n=100 Berichte) sowie Acetylcystein (Platz 16; n=97 Berichte) nicht berücksichtigt (Tabelle 1).

Wirkstoffe, die vorzugsweise bzw. in relevantem Umfang im Krankenhaus gegeben wurden und für die ebenfalls keine belastbaren Expositionszahlen öffentlich zugänglich waren, konnten aus demselben Grund nicht berücksichtigt werden. Dazu zählten in Bezug auf anaphylaktische Reaktionen beispielsweise die Wirkstoffe Paclitaxel (Platz 3; n=289 Berichte) und Iopromid (Platz 4; n=269 Berichte) und in Bezug auf schwere Hautreaktionen Pantoprazol (Platz 13; n=101 Berichte) und Heparin (Platz 17; n=96 Berichte) (Tabelle 1).

Zusätzlich wurden folgende Wirkstoffe nicht berücksichtigt: Terbinafin (da sowohl verschreibungs- als auch apothekenpflichtig; Platz 12 bei schweren Hautreaktionen; n=101 Berichte) und Rofecoxib (Marktrücknahme 2004; Platz 12 bei anaphylaktischen Reaktionen; n=101 Berichte) (Tabelle 1).

### ZAHNÄRZTLICHE VERORDNUNGEN

Zahnärztliche Verschreibungen wurden im Arzneiverordnungsreport erstmals für das Jahr 2012 veröffentlicht und konnten daher auch nur für dieses Jahr berücksichtigt werden.<sup>4</sup> Die Tatsache, dass für Clindamycin für das Jahr 2011 eine Exposition von 6,3 Millionen DDD (defined daily dose), für 2012 inklusive der zahnärztlichen Verschreibungen aber eine Exposition von 19,1 Millionen DDD angegeben wird, legt nahe, dass die tatsächliche Exposition mit Clindamycin im Zeitraum 1998 bis 2012 deutlich höher liegt. Als Konsequenz ist davon auszugehen, dass die Berichtsrate kleiner wird. Zum Umfang der Abweichung konnten keine belastbaren Aussagen getroffen werden, da den Autoren die zahnärztlichen Verordnungen für die Jahre 1998 bis 2011 nicht vorlagen. Die Verschreibungen für Amoxicillin im Jahr 2011 betragen 71,8 Millionen DDD und 2012 (mit zahnärztlichen Verschreibungen) 81,3 Millionen DDD,<sup>4</sup> sodass sich auch für Amoxicillin wahrscheinlich eine kleinere Berichtsrate ergibt, mutmaßlich aber mit geringerer Abweichung als für Clindamycin.

Diese Einschätzungen werden von einer Analyse der Antibiotikaverordnungen im Jahr 2011 durch Zahnärzte bei der Barmer Ersatzkasse gestützt.<sup>10</sup> Ca. zehn Prozent aller Antibiotikaverordnungen entfielen auf Zahnärzte. Innerhalb der zahnärztlichen Antibiotikaverordnungen war Clindamycin mit einem Anteil von über 50 Prozent der am häufigsten verordnete Wirkstoff, die Penicilline mit erweitertem Wirkspektrum (zu 99% Amoxicillin) und die Schmalspektrumpenicilline folgten an zweiter (23,3%) und dritter (16,4%) Stelle. Makrolide, Fluorochinolone, Cephalosporine und Metronidazol zusammen hatten bei den Zahnärzten lediglich einen Anteil von 3,7 Prozent aller Verordnungen. Daher wird ein möglicher Einfluss auf die Berichtsrate von Fluorochinolonen und Cefuroxim durch die Nichtberücksichtigung zahnärztlicher Verschreibungen als gering angesehen.

Zahnärztliche Verschreibungen umfassen neben Antibiotika auch Analgetika.<sup>10</sup> Dem Arzneimittelreport der Barmer Ersatzkasse kann entnommen werden, dass zahnärztliche Metamizolverordnungen im Jahr 2011 nur 1,3 Prozent aller Metamizolverordnungen (Monopräparate) ausmachten. Die zahnärztliche Verordnung von Metamizol wurde im Arzneimittelverordnungsreport für das Jahr 2012 mit 0,69 Millionen DDD angegeben, im Vergleich zu 142,2 Millionen DDD ärztlicher Verordnungen (0,5%). Die Nichtberücksichtigung zahnärztlicher Metamizolverordnungen hat daher wahrscheinlich für die Berechnung der Berichtsrate nur eine sehr geringe Bedeutung.

**Tabelle 1:**  
35 Wirkstoffe mit der höchsten absoluten Anzahl von UAW-Meldungen zu den SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ bzw. „Schwere Hautreaktionen“ in der UAW-Datenbank des BfArM für den Zeitraum vom 1.1.1998 bis 31.12.2012

SMQ: standardised MedDRA query

\* Kombination SMQ plus Algorithmus

\*\* breite Suche

Einzelwirkstoffe nach höchster absoluter Anzahl von UAW-Meldungen	SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“*	SMQ „Schwere Hautreaktionen“**
1	Moxifloxacin (481)	Allopurinol (276)
2	Diclofenac (333)	Paracetamol (213)
3	Paclitaxel (289)	Metamizol (205)
4	Iopromid (269)	Sulfamethoxazol + Trimethoprim (202)
5	Gadopentetat (199)	ASS (201)
6	Lomeprol (191)	Diclofenac (189)
7	Metamizol (190)	Furosemid (183)
8	Glatiramer (164)	Carbamazepin (173)
9	Oxaliplatin (146)	Lamotrigin (133)
10	Gadoteridol (125)	Amoxicillin (118)
11	Levofloxacin (109)	Ciprofloxacin (110)
12	Rofecoxib (101)	Terbinafin (101)
13	Gadobensäure (100)	Pantoprazol (101)
14	Carboplatin (99)	Docetaxel (100)
15	ASS (99)	Ibuprofen (100)
16	Ibuprofen (99)	Acetylcystein (97)
17	Gadubutrol (93)	Heparin (96)
18	Ibiditol (91)	Clindamycin (94)
19	Ramipril (90)	Methotrexat (94)
20	Docetaxel (79)	Phenytoin (93)
21	Amoxicillin (61)	Tramadol (88)
22	Articainhydrochlorid + Epinephrinhydrochlorid (61)	Prednisolon (81)
23	Heparin (61)	Ambroxol (80)
24	Prednisolon (60)	Moxifloxacin (70)
25	Clindamycin (59)	Clarithromycin (64)
26	Hydroxyethylstärke + Natriumchlorid (58)	Metoclopramid (63)
27	Iopamidol (58)	Dexamethason (62)
28	Cefuroxim (57)	Doxycyclin (62)
29	Iohexol (55)	Phenprocoumon (61)
30	Ciprofloxacin (54)	Enoxaparin (60)
31	Pantoprazol (54)	Metoprolol (59)
32	Certoparin (52)	Omeprazol (57)
33	Enalapril (52)	Levofloxacin (53)
34	Gelatinepolysuccinat (52)	Ramipril (50)
35	Propofol (52)	Oxazepam (48)



### WELCHE EXPOSITIONSANGABEN WURDEN VERWENDET?

Der relevante Parameter im Spontanberichtswesen ist nach Ansicht der Autoren nicht die absolute Anzahl der UAW-Verdachtsmeldungen für einen Wirkstoff, sondern seine Berichtsrate, d.h. der Quotient aus der Anzahl der Meldungen bezogen auf die Verordnungshäufigkeit dieses Wirkstoffs.

Während die absolute Zahl der UAW-Verdachtsmeldungen für einen Wirkstoff mit steigender Exposition typischerweise ebenfalls ansteigt (mehr Meldungen), kann die Berichtsrate unverändert bleiben.

Die Anzahl der UAW-Verdachtsmeldungen zu anaphylaktischen Reaktionen bzw. schweren Hautreaktionen für die im ersten Schritt identifizierten Wirkstoffe wurde zu diesem Zweck mit den kumulierten Verordnungszahlen in demselben Zeitraum (1/1998 bis 12/2012) ins Verhältnis gesetzt und so die Berichtsrate berechnet (Anzahl der Verdachtsmeldungen/definierte Tagesdosen in Millionen) (Tabellen 2 und 3, Seite 22). Die Verordnungszahlen wurden den öffentlich zugänglichen Arzneimittelverordnungsberichten für die Jahre 1998 bis 2012 entnommen.<sup>4</sup>

### ANZAHL GEMELDETER VERDACHTSFÄLLE ANAPHYLAKTISCHER REAKTIONEN UND SCHWERER HAUTREAKTIONEN ALS NEBENWIRKUNG

Im Zeitraum 1/1998 bis 12/2012 wurden dem BfArM 190.971 UAW-Verdachtsfälle gemeldet. Von diesen erfüllten 9.992 Berichte (5,2 %) den Algorithmus für die SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“. In 5.526 Meldungen (2,9 %) wurde mindestens eine UAW berichtet, die in der SMQ „Schwere Hautreaktionen“ enthalten ist.

### BERICHTSRATEN ZU ANAPHYLAKTISCHEN REAKTIONEN

Die zehn verschreibungspflichtigen, nicht im relevanten Umfang im Krankenhaus angewendeten Wirkstoffe mit den höchsten Berichtsrate (Verdachtsmeldungen pro eine Million definierter Tagesdosen) zu der SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ sind in Tabelle 2 aufgeführt. Dabei umfassten die Berichtsrate einen Bereich von 7,18 (Moxifloxacin) bis 0,004 (Ramipril) und unterschieden sich somit um den Faktor 1.700. Moxifloxacin stand sowohl in Bezug auf die höchste Anzahl an Verdachtsmeldungen (481

**Tabelle 2:**  
**Zehn Wirkstoffe mit den höchsten Berichtsrate für die SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“**

(Anzahl der Berichte pro eine Million DDD; Zeitraum 1.1.1998 bis 31.12.2012)

\* Kombination SMQ plus Algorithmus

\*\* Berichtsrate gerundet

\*\*\* Zahnärztliche Verschreibungen konnten nur für das Jahr 2012 berücksichtigt werden.

Da insbesondere Clindamycin, aber auch Amoxicillin häufig von Zahnärzten verschrieben werden, lag die tatsächliche Exposition mit diesen beiden Wirkstoffen höher. Als Konsequenz wird die tatsächliche Berichtsrate geringer sein. Um auf diese Besonderheiten aufmerksam zu machen, sind die Zeilen zu diesen beiden Wirkstoffen in der Tabelle farbig hervorgehoben.

Platzierung nach höchster Berichtsrate	Wirkstoff	Kumulative Anzahl Berichte zur SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ *	Kumulative Exposition in Millionen DDD lt. AVP	Berichtsrate** zur SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ (Berichte pro 1 Million DDD)
1	Moxifloxacin	481	67	7,18
2	Glatiramer	164	39,3	4,57
3	Levofloxacin	109	112,5	0,97
4 ***	Clindamycin	59	101,6	0,58
5	Ciprofloxacin	54	179,7	0,30
6	Cefuroxim	57	259,8	0,22
7	Metamizol	190	1123,9	0,17
8 ***	Amoxicillin	61	1064,7	0,06
9	Enalapril	52	8561,8	0,01
10	Ramipril	90	21 344,8	0,00 (0,004216484)

Berichte) als auch bezogen auf die Berichtsrate an erster Stelle. Bei den folgenden neun Wirkstoffen lag die absolute Anzahl an Verdachtsmeldungen zwischen 190 (Metamizol) und 52 (Enalapril), also nicht sehr weit auseinander (ca. Faktor 4). Die zum Teil deutlichen Unterschiede zwischen den Berichtsrate ergaben sich hier im Wesentlichen aus den merklichen Unterschieden in der Verordnungshäufigkeit (39,3 Millionen (Glatiramer) bis 21 344,8 Millionen DDD (Ramipril); ca. Faktor 600).

Vier der ersten fünf Wirkstoffe (80 %) und sechs der ersten zehn Wirkstoffe (60 %) waren Antibiotika (Moxifloxacin, Levofloxacin, Clindamycin, Ciprofloxacin, Cefuroxim, Amoxicillin), drei davon Fluorochinolone. Zwei der zehn Wirkstoffe waren ACE-Hemmer (Enalapril, Ramipril) (Platz 9 und 10). Einzelne Vertreter ihrer Wirkstoffklasse waren der Immunmodulator Glatirameracetat (Platz 2 aufgrund einer vergleichsweise hohen Anzahl an Meldungen bei geringer Anwendungshäufigkeit) sowie das Analgetikum Metamizol (Platz 7 aufgrund einer vergleichsweise hohen Anzahl an Meldungen bei hoher Anwendungshäufigkeit).

### BERICHTSRATEN ZU SCHWEREN HAUTREAKTIONEN

Die zehn verschreibungspflichtigen, nicht im relevanten Umfang im Krankenhaus angewendeten Wirkstoffe mit den höchsten Berichtsrate zu der SMQ „Schwere Hautreaktionen“ sind in Tabelle 3 aufgeführt. Dabei umfassten die Berichtsrate (Verdachtsmeldungen pro eine Million DDD) einen Bereich von 0,93 (Clindamycin) bis 0,06 (Allopurinol) und unterschieden sich somit ca. um den Faktor 15. Der Bereich war damit deutlich geringer als bei den Berichtsrate zu anaphylaktischen Reaktionen, wobei die große Spannweite bei den anaphylaktischen Reaktionen auf die niedrige Berichtsrate zu Ramipril zurückzuführen war.

Die absoluten Berichtszahlen für die SMQ „Schwere Hautreaktionen“ lagen zwischen 93 und 276 (ca. Faktor 3), die Spannweite der Exposition reichte von 101,6 bis 4.350 Millionen DDD (ca. Faktor 43), sodass auch hier die Berichtsrate wesentlich von der Verordnungshäufigkeit bestimmt wurde.

**Tabelle 3:**  
**Zehn Wirkstoffe mit den höchsten Berichtsrate für die SMQ „Schwere Hautreaktionen“**

(Anzahl der Berichte pro eine Million DDD; Zeitraum 1.1.1998 bis 31.12.2012)

\* breite Suche

\*\* Berichtsrate gerundet

\*\*\* Zahnärztliche Verschreibungen konnten nur für das Jahr 2012 berücksichtigt werden.

Da insbesondere Clindamycin, aber auch Amoxicillin häufig von Zahnärzten verschrieben werden, lag die tatsächliche Exposition mit diesen beiden Wirkstoffen höher. Als Konsequenz wird die tatsächliche Berichtsrate geringer sein. Um auf diese Besonderheiten aufmerksam zu machen, sind die Zeilen zu diesen beiden Wirkstoffen in der Tabelle farbig hervorgehoben.

Platzierung nach höchster Berichtsrate	Wirkstoff	Kumulative Anzahl Berichte zur SMQ „Schwere Hautreaktionen“ *	Kumulative Exposition in Millionen DDD lt. AVP	Berichtsrate** zur SMQ „Schwere Hautreaktionen“ (Berichte pro 1 Million DDD)
1***	Clindamycin	94	101,6	0,93
2	Sulfamethoxazol + Trimethoprim	202	318,6	0,63 (0,6340)
3	Lamotrigin	133	212,5	0,63 (0,62588)
4	Ciprofloxacin	110	179,7	0,61
5	Phenytoin	93	237,7	0,39
6	Carbamazepin	173	914,5	0,19
7	Metamizol	205	1123,9	0,18
8	Methotrexat	94	755,99	0,12
9***	Amoxicillin	118	1064,7	0,11
10	Allopurinol	276	4350	0,06

Vier der zehn Wirkstoffe (40 %) gehörten zu der Gruppe der Antibiotika (Clindamycin, Sulfamethoxazol + Trimethoprim, Ciprofloxacin, Amoxicillin), drei weitere (33 %) zu der Gruppe der zentral wirksamen Arzneimittel (Lamotrigin, Phenytoin, Carbamazepin). Einzelne Vertreter ihrer Wirkstoffgruppe waren Metamizol (Analgetikum), Methotrexat (Immunsuppressivum) sowie Allopurinol (Gichttherapeutikum). Die absoluten Häufigkeiten der UAW-Meldungen für die SMQ „Schwere Hautreaktionen“ lagen zwischen 93 (Phenytoin) und 276 (Allopurinol) und damit in einer ähnlichen Dimension wie bei der SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ (52 für Enalapril bis 481 für Moxifloxacin). Die höchste Berichtsrate für die SMQ „Schwere Hautreaktionen“ (0,93 für Clindamycin) lag um den Faktor 8 unter der höchsten Berichtsrate für die SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ (7,18 für Moxifloxacin).

Einige Wirkstoffe waren sowohl in der SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ als auch in der SMQ „Schwere Hautreaktionen“ unter den zehn Wirkstoffen mit der höchsten Berichtsrate vertreten, nämlich: Clindamycin, Ciprofloxacin, Amoxicillin und Metamizol.

## DISKUSSION

### BERICHTSRATEN FÜR ANAPHYLAKTISCHE REAKTIONEN

Der prozentuale Anteil der Berichte zu anaphylaktischen Reaktionen unter allen UAW-Berichten betrug in dem von den Autoren betrachteten Zeitraum 5,2 Prozent, was vergleichbar mit Daten aus Portugal (6 %) und Italien (2,7 %) ist.<sup>11, 12</sup> In Deutschland werden Arzneimittel als zweithäufigste Auslöser nach Insektenstichen unter den an ein Anaphylaxie-Register berichteten Fällen für Erwachsene gemeldet.<sup>13</sup> Allerdings liegen zur absoluten Häufigkeit anaphylaktischer Reaktionen auf Arzneimittel nur orientierende Angaben in der Literatur vor. So berechnete eine Studie in der Schweiz die Inzidenz für das Auftreten einer arzneimittelassoziierten Anaphylaxie mit kardiovaskulärer Beteiligung mit 1,6 pro 100.000 Einwohner pro Jahr.<sup>14</sup> Anaphylaxien treten demnach ca. zehnmal häufiger in der Bevölkerung auf als die Maximalvarianten schwerer Hautreaktionen, Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse, für die eine populationsbezogene Inzidenz von ca. einem pro eine Million Einwohner/Jahr beschrieben wird.<sup>15</sup>

Überempfindlichkeitsreaktionen auf Fluorochinolone manifestieren sich in der Mehrzahl der Fälle als Soforttypreaktionen, zumeist als anaphylaktische Reaktionen.<sup>16, 17</sup>

In der vorliegenden Untersuchung wies Moxifloxacin mit ca. sieben Verdachtsmeldungen (7,18) pro eine Million definierter Tagesdosen die höchste Berichtsrate für die SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ auf, Levofloxacin folgte auf Platz 3 mit rund einer Meldung (0,97) pro eine Million definierter Tagesdosen und Ciprofloxacin auf Platz 5 mit 0,3 Meldungen pro eine Million definierter Tagesdosen. Die Inzidenz für fluorochinolonassoziierte Anaphylaxien wurde in der Literatur mit 0,2 pro eine Million Behandlungstage angegeben.<sup>18</sup> Dabei ist aber zu beachten, dass in der von den Autoren durchgeführten Untersuchung mit der SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ nicht nur Berichte über Anaphylaxien, sondern auch Berichte mit mildereren Verlaufsformen identifiziert wurden. Insofern erscheinen die Berichtsdaten vereinbar mit den Literaturangaben, auch wenn von einem Underreporting im Spontanberichtssystem ausgegangen wird. Das Ergebnis einer höheren Berichtsrate für Moxifloxacin im Vergleich zu anderen Fluorochinolonen wurde der Art nach auch in publizierten Fallserien<sup>16, 19</sup> und einer früheren deskriptiven Analyse der UAW-Datenbank<sup>20</sup> beschrieben. Allerdings fand eine Studie in einer amerikanischen Krankenversicherungsdatenbank, die Diagnosen mit Verordnungszahlen verknüpfte, keine erhöhte Inzidenz für moxifloxacinassoziierte Anaphylaxien (1 / 100.000 Verschreibungen) verglichen mit anderen Fluorochinolonen.<sup>21</sup> Eine aktuelle Studie aus den USA, die Diagnosen von Krankenhausnotaufnahmen mit

Verordnungszahlen von Arzneimitteln verknüpfte, beschrieb eine höhere Rate für moxifloxacininduzierte Überempfindlichkeitsreaktionen verglichen mit Levo- oder Ciprofloxacin.<sup>22</sup> Das Risiko anaphylaktischer Reaktionen bei Anwendung von Moxifloxacin ist schon seit längerem in der Fachinformation abgebildet,<sup>23</sup> dort mit der Häufigkeitsangabe selten, d. h. zwischen 1/1.000 und 1/10.000 Anwendern. Insofern ergab sich kein neues Signal in Bezug auf anaphylaktische Reaktionen.

Abschließend fiel jedoch auf, dass drei der sechs Antibiotika Fluorochinolone waren. Ob dies an einer differenziellen Meldebereitschaft in Bezug auf die verschiedenen Antibiotikagruppen, einem unterschiedlichen Potenzial der verschiedenen Antibiotikagruppen für anaphylaktische Reaktionen, Unterschieden des jeweiligen Patientenkollektives in Bezug auf das Risiko für anaphylaktische Reaktionen oder anderen Gründen lag, konnte im Rahmen dieser Untersuchung nicht geklärt werden.

Für Glatirameracetat, auf Platz 2 der Untersuchung, sind insbesondere die Post-Injektionsreaktionen bekannt. Aber auch anaphylaktische Reaktionen unterschiedlicher Ausprägungen sind in der Fachinformation<sup>24</sup> beschrieben. Daher ergab sich auch für Glatirameracetat aus der vorliegenden Analyse kein neues Signal in Bezug auf anaphylaktische Reaktionen.

Die unerwartet hohe Berichtsrate für Clindamycin (Platz 4) ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass auf Grundlage der im Arzneiverordnungsreport bis einschließlich des Jahres 2011 nicht berücksichtigten zahnärztlichen Verordnungen die Exposition für Clindamycin zu niedrig angesetzt wurde. Zum Umfang der Abweichung konnten keine belastbaren Aussagen getroffen werden. Clindamycin ist gemäß orientierender Literaturrecherche in PubMed und nach Erfahrung der Autoren nicht häufig als Auslöser anaphylaktischer Reaktionen bekannt<sup>17</sup> und wird beispielsweise bei Patienten mit Betalaktamallergie als Alternative empfohlen.<sup>25</sup>

In der Literatur werden Betalaktamantibiotika als häufigste Auslöser für Soforttypreaktionen unterschiedlicher Schweregrade beschrieben.<sup>26, 27</sup> Cefuroxim stand in der Untersuchung zu anaphylaktischen Reaktionen auf Platz 6, in Übereinstimmung mit der aktuellen Literatur werden Soforttypreaktionen auf Cephalosporine aufgrund ihres zunehmenden Gebrauchs häufiger gesehen.<sup>28</sup>

Amoxicillin war (nur) auf Platz 8, was möglicherweise darauf zurückgeführt werden kann, dass dieser Zusammenhang bekannt ist und daher seltener berichtet wird.

Analog ist das Auftreten von Angioödemem unter ACE-Hemmern wie Enalapril und Ramipril bekannt. Da Angioödemem zu der SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ gehören und beispielsweise für Enalapril bei ca. 50 Prozent der Spontanberichte zu anaphylaktischen Reaktionen Angioödemem, Ödemem bzw. Schwellungen (z. B. der Zunge oder Lippen) beschrieben wurden, stellten die Berichtsdaten für Enalapril und Ramipril kein neues Signal in Bezug auf Soforttypreaktionen dar.

Für Metamizol ist das Auftreten anaphylaktischer Reaktionen, z. B. im Rahmen einer Analgetikaintoleranz, ebenfalls bekannt.<sup>29</sup> Insofern stellte auch die Berichtsrate für Metamizol kein neues Signal dar. Im Allgemeinen werden nicht steroidale Antiphlogistika als die Arzneimittel angesehen, die am häufigsten anaphylaktische Reaktionen hervorrufen.<sup>12, 26</sup> Da nicht steroidale Antiphlogistika in einem erheblichen Umfang als OTC-Arzneimittel abgegeben werden, mussten diese Wirkstoffe von der weiteren Analyse im Rahmen der vorliegenden Studie ausgeschlossen werden. Dies führte zu einer höheren Präsenz anderer Wirkstoffklassen, z. B. Antibiotika, unter den Wirkstoffen mit den höchsten Berichtsdaten.

### **BERICHTSRATEN FÜR SCHWERE HAUTREAKTIONEN**

Fünf der zehn Wirkstoffe mit den höchsten Berichtsdaten für schwere Hautreaktionen in der durchgeführten Analyse wurden auch in einer Fall-Kontroll-Studie identifiziert, die neun Hochrisikowirk-

stoffe bzw. -wirkstoffgruppen für die Entwicklung einer toxisch-epidermalen Nekrolyse oder eines Stevens-Johnson-Syndrom benannte.<sup>30</sup> Eine Übereinstimmung gab es somit für Sulfamethoxazol + Trimethoprim, Allopurinol und die Antiepileptika Lamotrigin, Phenytoin und Carbamazepin.

Für Metamizol sahen die Autoren dieser Fall-Kontroll-Studie eher keinen kausalen Zusammenhang, da es möglicherweise häufig kurz vor Auftreten der Hautveränderungen als Analgetikum eingenommen wurde (confounding by indication). Die Platzierung (Platz 7) in der aktuell durchgeführten Untersuchung liegt möglicherweise auch daran, dass im Rahmen von Unverträglichkeitsreaktionen auf Metamizol Symptome gemeldet wurden, die in der SMQ „Schwere Hautreaktionen“ abgebildet sind, auch wenn sie klinisch nicht einer schweren Hautreaktion entsprechen.

Für Fluorochinolone (Ciprofloxacin) und Aminopenicilline (Amoxicillin) wird in der Fall-Kontroll-Studie (Mockenhaupt et al.<sup>30</sup>) zwar ein signifikant erhöhtes Risiko schwerer Hautreaktionen beschrieben, das aber niedriger als das der Hochrisikowirkstoffe ist.

Oxicame sowie Nevirapin waren in der aktuellen Analyse – anders als in der o. g. Fall-Kontroll-Studie von Mockenhaupt et al. – nicht unter den zehn Wirkstoffen mit den höchsten Berichtsraten. Im Fall von Nevirapin, das in Deutschland erst 1998 auf den Markt kam,<sup>31</sup> mag dies an der im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen geringeren Anzahl exponierter Patienten liegen. In Bezug auf die Oxicame blieb es unklar.

Allopurinol, dem in einer anderen Publikation das größte Risiko für SJS und TEN in Europa zugesprochen wird,<sup>32</sup> nahm in der aktuellen Untersuchung nur den zehnten Platz ein. Das mag möglicherweise daran liegen, dass eine solche Assoziation schon bekannt ist und daher nicht mehr so häufig gemeldet wird.

Auffällig in der aktuellen Untersuchung war die hohe Berichtsrate für schwere Hautreaktionen für Clindamycin (Platz 1), das in der o. g. Fall-Kontroll-Studie<sup>30</sup> überhaupt nicht genannt wurde. Die tatsächliche Berichtsrate für Clindamycin wird deutlich niedriger sein, weil zahnärztliche Verordnungen bis einschließlich des Jahres 2011 nicht berücksichtigt wurden. Zum Umfang der Abweichung konnten keine belastbaren Aussagen getroffen werden. Allerdings wurde für Clindamycin in einer deskriptiven Analyse der öffentlichen Nebenwirkungsdatenbank der amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) ebenfalls ein Signal für eine erhöhte Berichtsrate für schwere Hautreaktionen, nämlich TEN und SJS, beschrieben.<sup>33</sup>

Bezüglich Methotrexat (Platz 8) war das Ergebnis nicht unerwartet, da schwere Hautreaktionen in den Produktinformationen methotrexathaltiger Arzneimittel aufgeführt sind.

Die populationsbezogene Häufigkeit für toxisch-epidermale Nekrolyse/Stevens-Johnson-Syndrom, also der Maximalvarianten für schwere Hautreaktionen, wird unabhängig vom auslösenden Arzneimittel in der Literatur mit ca. einem pro eine Million/Jahr angegeben.<sup>30</sup> Die anwendungsbezogene Inzidenz wird für Arzneimittel mit einem hohen Risiko (z. B. Carbamazepin, Allopurinol) mit einem pro 1.000 bis zu einem pro 100.000 Anwender beschrieben.<sup>30</sup> Diese Häufigkeiten stehen im Einklang mit den von den Autoren gefundenen Berichtsraten von 0,06 bis 0,93 pro eine Million DDD, wenn von einem Underreporting im Spontanberichtssystem ausgegangen wird.

### STÄRKEN UND SCHWÄCHEN DER ANALYSE

Eine Stärke der deskriptiven Analyse der gemeldeten UAW-Verdachtsfälle war die große Fallzahl. So umfasste die Grundgesamtheit an Verdachtsfällen auf Nebenwirkungen in dem analysierten Zeitraum 1/1998 bis 12/2012 etwas mehr als 190.000 Berichte. Davon bezogen sich 9.992 (5,2 %) auf UAW, die der SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ zugeordnet werden konnten. Analog berichteten 5.526

## REFERENZEN

1. Sachs B et al.: Reporting rates for severe hypersensitivity reactions associated with prescription-only drugs in outpatient treatment in Germany. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24:1076-1084
2. Demoly P et al.: International consensus on drug allergy. *Allergy.* 2014;69:420-437
3. Roujeau J-C et al.: Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med.* 1994;331:1272-1285
4. Schwabe U et al.: Arzneiverordnungs-Report. Springer-Verlag GmbH, Berlin/Heidelberg 1998–2012
5. <http://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/german>
6. BfArM: Recherche in der Nebenwirkungsdatenbank des BfArM; <http://nebenwirkung.bfarm.de>
7. Mazzitello C et al.: Pharmacovigilance in Italy: an overview. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013;4:520-528
8. [http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/smq\\_intguide\\_14\\_0\\_german.pdf](http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/smq_intguide_14_0_german.pdf)
9. [http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/smq\\_intguide\\_17\\_1\\_english.pdf](http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/smq_intguide_17_1_english.pdf)
10. BARMER GEK: BARMER GEK Arzneimittelreport 2012. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 14; <http://presse.barmar-gek.de/barmar/web/Portale/Presseportal/Subportal/Presseinformationen/Archiv/2012/120626-Arzneimittelreport-2012/Arzneimittelreport-2012-lang.property=Data.pdf>
11. Leone R et al.: Drug-induced anaphylaxis. *Drug Saf.* 2005;28:547-556
12. Ribeiro-Vaz I et al.: Drug-induced anaphylaxis: a decade review of reporting to the Portuguese Pharmacovigilance Authority. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69:673-681
13. Worm M et al.: Auslöser und Therapie der Anaphylaxie. *Deutsches Ärzteblatt Int.* 2014;111:367-375
14. Helbling A et al.: Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940.000 habitants of the Swiss canton Bern. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:285-290

Meldungen (2,9%) über Reaktionen, die der SMQ „Schwere Hautreaktionen“ zugeordnet werden konnten.

Eine weitere Stärke dieser Arbeit war die Verknüpfung der Fallzahlen mit Verordnungshäufigkeiten, da nicht die absolute Anzahl der gemeldeten UAW-Verdachtsfälle für einen Wirkstoff, sondern seine Berichtsrate, d. h. der Quotient aus der Anzahl der Meldungen bezogen auf die Exposition mit diesem Wirkstoff, der relevanteste Parameter im Spontanberichtssystem ist. Allerdings muss in diesem Zusammenhang berücksichtigt werden, dass die Zahl der gemeldeten Verdachtsfälle keine Aussage über die Anzahl der aufgetretenen Fälle, d. h. über die tatsächliche Häufigkeit von UAW, zulässt (s. u.).

Die Verordnungshäufigkeiten wurden öffentlich zugänglichen Quellen entnommen, die über die Verordnungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen informieren. Diese deckten ungefähr 90 Prozent aller Versicherten ab.<sup>34</sup> Es war allerdings nicht zu erkennen, dass einige der Wirkstoffe vorzugsweise Privatversicherten verschrieben werden. Daher gingen die Autoren nicht davon aus, dass die nicht vollständige Erfassung der Exposition selektiv bei einigen Wirkstoffen stärker durchschlug als bei anderen. Eine vollständige Erfassung der Exposition hätte die Berichtsdaten tendenziell nach unten verändert.

In der vorliegenden Arbeit wurden nur verschreibungspflichtige Wirkstoffe berücksichtigt, da nur für diese Verordnungshäufigkeiten öffentlich zugänglich waren. D. h., dass es durchaus Wirkstoffe im Rahmen der Selbstmedikation gibt, die ebenfalls relevante Berichtsdaten für anaphylaktische Reaktionen oder schwere Hautreaktionen aufweisen können. Beispielsweise lag für den Wirkstoff Diclofenac, der auch in der Selbstmedikation erhältlich ist, mit 333 Berichten ebenfalls eine relevante absolute Anzahl an Meldungen zu der SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ vor (Moxifloxacin: 481 Berichte).

Analog blieben solche Wirkstoffe in der Studie unberücksichtigt, die vorzugsweise im Krankenhaus gegeben werden, wie z. B. Kontrastmittel oder Onkologika, da Expositionszahlen für diese Wirkstoffe nicht öffentlich verfügbar waren.

Schließlich ist bei der Bewertung der vorliegenden Ergebnisse zwingend zu berücksichtigen, dass Analysen von Spontanberichtsmeldungen aufgrund der methodenimmanenten Limitierungen nur Signale generieren können, die dann weiter abgeklärt werden. So können Berichtsdaten auch keine absoluten Häufigkeiten von Nebenwirkungen wiedergeben, da nicht jede Nebenwirkung gemeldet wird (Underreporting) und auch zu bestimmten Wirkstoffen aus verschiedenen Gründen häufiger berichtet werden kann als zu anderen (Stimulatedreporting z. B. bei neuen Arzneimitteln). Weiterhin gilt, dass es sich bei den UAW-Meldungen um Verdachtsfälle von Nebenwirkungen handelt und ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung des Arzneimittels und der berichteten Reaktion nicht immer gegeben sein muss.

Allerdings lassen sich bestimmte Nebenwirkungen aufgrund ihrer Seltenheit in Studien nur schwer untersuchen. So könnten Aussagen zur absoluten Häufigkeit anaphylaktischer oder schwerer Hautreaktionen zwar prinzipiell aus epidemiologischen Kohortenstudien generiert werden. Diese müssten aber auf Grundlage großer Datenbanken und über längere Zeiträume durchgeführt werden, um eine ausreichende Anzahl von Patienten einschließen zu können und eine entsprechende Aussagekraft zu erreichen. Epidemiologische Fall-Kontroll-Studien ermöglichen dagegen typischerweise vergleichende (relative) Aussagen zur Häufigkeit anaphylaktischer Reaktionen oder schwerer Hautreaktionen unter einem Wirkstoff verglichen mit einem anderen Wirkstoff, aber keine Aussagen zur absoluten Häufigkeit solcher Reaktionen.

Durch sogenannte Datenbankanalysen, d. h. Untersuchungen in großen Datenbanken (z. B. in UK oder den USA), in denen für eine Person die Verschreibungen von Wirkstoffen mit medizinischen Diagnosen



15. Mockenhaupt M: Severe cutaneous adverse reactions. In: Burgdorf W, Plewig G, Wolff H, Landthaler M (eds): Braun-Falco's Dermatology. 3. Auflage. 473-484. Springer-Verlag GmbH, Berlin/Heidelberg 2009

16. Blanca-López N et al.: Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones: analysis of the factors involved. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:560-567

17. Sánchez-Borges M et al.: Hypersensitivity reactions to non beta-lactam antimicrobial agents, a statement of the WAO special committee on drug allergy. *World Allergy Organ J*. 2013;6:18

18. Blayac JP et al.: Fluoroquinolones and anaphylaxis. *Therapie*. 1996;51:417-418

19. Aranda A et al.: In vitro evaluation of IgE-mediated hypersensitivity reactions to quinolones. *Allergy*. 2011;66:247-254

20. Sachs B et al.: Fluoroquinolone-associated anaphylaxis in spontaneous adverse drug reaction reports in Germany: differences in reporting rates between individual fluoroquinolones and occurrence after first-ever use. *Drug Saf*. 2006;29(11):1087-1100

21. Johannes CB et al.: Incidence of allergic reactions associated with antibacterial use in a large, managed care organisation. *Drug Saf*. 2007;30(8):705-713

22. Jones SC et al.: US-based emergency department visits for fluoroquinolone-associated hypersensitivity reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22:1099-1106

23. Fachinformation zu Avalox 400mg Tabletten (Stand 6/2015)

24. Fachinformation Copaxone 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 1/2015)

25. Naber CK et al.: Prophylaxe der infektiösen Endokarditis. *Kardiologie*. 2007;1:243-250

26. Gamboa PM: The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish Allergology Services: *Alergologia-2005*. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(2):45-50

27. Renaudin JM et al.: Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance

verknüpft sind, lassen sich vergleichende Aussagen zu relativen Häufigkeiten und, mit gewissen Abstrichen, Aussagen zur Häufigkeit, z. B. pro Verschreibung, solcher Ereignisse gewinnen. Solche Untersuchungen sind aber zurzeit in Deutschland nur eingeschränkt möglich und basieren dann im Vergleich zu ausländischen Datenbanken auf kleineren Datensätzen. Die Bedeutung der Berechnung von Berichtsraten, wie in dieser Arbeit, liegt somit in der möglichen Erkennung von Signalen in Bezug auf ein erhöhtes Risiko anaphylaktischer Reaktionen oder schwerer Hautreaktionen.

### FAZIT

Die Ergebnisse der referenzierten Arbeit zeigen, dass in Bezug auf schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel die aus der Spontanberichterstattung generierten Berichtsraten weitgehend mit den Angaben in der Literatur zum jeweiligen Wirkstoff übereinstimmen. Etwas auffällig blieb, dass unter den ersten fünf Wirkstoffen mit den höchsten Berichtsraten für anaphylaktische Reaktionen drei Fluorochinolone vertreten waren. Ob dies an einem Reporting Bias, einem unterschiedlichen Potenzial der verschiedenen Antibiotikagruppen für anaphylaktische Reaktionen oder anderen Gründen lag, konnte im Rahmen dieser Untersuchung nicht geklärt werden.

Network from 2002 to 2010. *Allergy*. 2013;68:929-937

28. Brockow K: Arzneimittelreaktionen vom Soforttyp. *Hautarzt*. 2014;65:409-414

29. Hagau N et al.: Threshold for Positivity and Optimal Dipyrone Concentration in Flow Cytometry-Assisted Basophil Activation Test. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013;5(6):383-388

30. Mockenhaupt M et al.: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol*. 2008;128:35-44

31. Efavirenz (Sustiva), Nevirapin (Viramune) und Delaviridin gegen HIV. *arznei-telegramm*. 1999;7:72-73

32. Halevy S et al.: Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(1):25-32

33. Papay J et al.: Spontaneous adverse event reports of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: detecting associations with medications. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21:289-296

34. PKV: Zahlenbericht der Privaten Krankenversicherung 2012; [pkv.de/serie/zahlen-und-fakten/archiv-pkv-zahlenbericht/zahlenbericht-2012.pdf](http://pkv.de/serie/zahlen-und-fakten/archiv-pkv-zahlenbericht/zahlenbericht-2012.pdf)

## // 10. Deutscher Pharmakovigilanz-Tag //

C. VOLZ-ZANG

(PEI)

Am 23. Oktober dieses Jahres trafen sich Experten aus universitären Einrichtungen und Forschungsinstituten, Behörden, Kliniken, Industrie sowie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) zum zehnten Deutschen Pharmakovigilanztag im Paul-Ehrlich-Institut in Langen. Die Pharmakovigilanz ist für die Sicherheit von Arzneimitteln von zentraler Bedeutung und wurde durch die neue Pharmakovigilanzgesetzgebung in der EU noch gestärkt. Für eine wirksame Pharmakovigilanz ist eine effektive Infrastruktur mit geeigneten Methoden unabdingbar. Mit den Themenschwerpunkten „Welche Bedeutung haben Register- und Sekundärdaten in der Pharmakovigilanz“, „Medizinproduktesicherheit“ und „Patientensicherheit“ beleuchteten ausgewiesene Experten wichtige Aspekte aus dem Bereich Pharmakovigilanz. Im Folgenden werden die Inhalte der Themenschwerpunkte zusammengefasst.

### REGISTER- UND SEKUNDÄRDATEN IN DER PHARMAKOVIGILANZ UND IHRE BEDEUTUNG

#### Erhebung von Langzeitdaten zur Beurteilung der Therapiesicherheit am Beispiel von RABBIT

Registerstudien leisten einen wichtigen Beitrag zur Erfassung und Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln insbesondere in der Langzeitanwendung und bei Patientenkollektiven, die in klinischen Studien nicht erfasst werden. Adrian Richter, Programmbereich Epidemiologie des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums Berlin, stellte RABBIT (**R**heumatoide **A**rthritis **B**eobachtung der **B**iologika-**T**herapie) vor.

Dieses Biologika-Register wurde nach der Zulassung der ersten TNF-alpha-Inhibitoren zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) im Jahr 2001 gegründet, um Bedenken bezüglich der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit der Substanzen unter Bedingungen der täglichen rheumatologischen Praxis zu untersuchen (siehe Abbildung). In RABBIT ist es gelungen, alle Zulassungsinhaber von biologischen Arzneimitteln zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis einzubinden. Details zum Studiendesign, zu Ergebnissen, Publikationen etc. können unter [www.biologika-register.de](http://www.biologika-register.de) eingesehen werden. Am 01.10.2015 waren 14.050 Patienten in RABBIT eingeschlossen.

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT, randomized controlled trial) gelten nach wie vor als Goldstandard in der Pharmakovigilanz und gegenüber der Evidenz von Registerdaten bestehen kritische Stimmen.<sup>1</sup> Der zentrale Vorteil der Register besteht jedoch darin, dass keine Selektion von Patienten erfolgt und der reale Versorgungsalltag abgebildet werden kann. Patienten der RCT bei RA haben häufig eine höhere Krankheitsaktivität, aber gleichzeitig eine geringere Beteiligung von Komorbiditäten und sind vor allem jünger als Patienten der täglichen Praxis. Register dagegen spiegeln das gesamte Patientenspektrum wider und können dadurch Ergebnisse z. B. für Patienten mit spezifischen Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz<sup>2</sup> aber auch für ältere Patienten bereitstellen. Wie Richter erläuterte, hätten tatsächlich nur 23 bis 33 Prozent der Patienten in RABBIT die Einschlusskriterien der jeweiligen Zulassungsstudie erfüllt.<sup>3</sup>

Am Beispiel verschiedener potenzieller Nebenwirkungen und der umfangreichen Daten dazu (z. B. zu schwerwiegenden Infektionen<sup>4,5</sup>) machte Richter den Wert der Daten eines solchen Registers deutlich. So wurde mithilfe des Registers beispielsweise gezeigt, dass die Mortalität bei dauerhaft erhöhter Krankheitsaktivität erhöht ist und sich durch effektive Kontrolle der Krankheitsaktivität günstig beeinflussen lässt.<sup>6</sup>

Richter räumte ein, dass Langzeitregister sehr aufwendig sind, da einerseits der Personalaufwand für Monitoring, Follow-up-Recherchen etc. umfangreich ist und andererseits eine anhaltende Motivation der Ärzte durch Honorierung, regelmäßige Rückmeldung oder Beteiligung an Publikationen erforderlich ist.

### **Sekundärdatenanalysen in der Pharmakovigilanz aus der Sicht der Behörden**

Dr. Valérie Straßmann, Leiterin des Fachgebiets Post-authorisation safety studies, Pharmakovigilanzzentren, Pharmakoepidemiologie des BfArM, erläuterte zunächst die Bedeutung von Unbedenklichkeitsprüfungen nach der Zulassung (Post-Authorisation safety studies: PASS, siehe Kasten unten). PASS können von den zuständigen Behörden vor oder nach der Zulassung angeordnet oder aber auch freiwillig von pharmazeutischen Unternehmen durchgeführt werden. Dabei können verschiedenste epidemiologische Studiendesigns zum Tragen kommen. Die Auswahl des Studiendesigns richtet sich dabei vor allem danach, mit welchem Design das Ziel der Studie am besten erreicht werden kann. PASS können sowohl interventionelle als auch nicht interventionelle Studien darstellen. Neben der Erhebung von Primärdaten können auch sogenannte Sekundärdatenanalysen zur Durchführung einer PASS infrage kommen.

#### **Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung – PASS § 4 Absatz 34 Arzneimittelgesetz (AMG)**

Eine Unbedenklichkeitsprüfung bei einem Arzneimittel, das zur Anwendung bei Menschen bestimmt ist, ist jede Prüfung zu einem zugelassenen Arzneimittel, die durchgeführt wird,

- um ein Sicherheitsrisiko zu ermitteln, zu beschreiben oder zu quantifizieren,
- das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels zu bestätigen
- oder die Effizienz von Risikomanagementmaßnahmen zu messen.

Unter Sekundärdatenanalyse wird allgemein die „Nutzung von Daten im Rahmen wissenschaftlicher und/oder praxisrelevanter Untersuchungen ohne direkten Bezug zum primären Erhebungsanlass“ (Routinedaten im Gesundheitswesen, 2. Auflage 2014) verstanden. Eine entsprechende ähnliche Definition des Begriffs der Sekundärdatenanalyse findet sich auf regulatorischer Ebene auch im Good-Vigilance-Practice (GVP)-Modul VI.<sup>7</sup> Dieses führt als Beispiele zu Sekundärdatenanalysen unter anderem die retrospektive Analyse von Krankenakten (sogenannte Chart-Reviews) und die Analyse von Routinedaten im Gesundheitswesen an.

Wie Straßmann erläuterte, werden Sekundärdatenanalysen in der Pharmakovigilanz häufig dazu genutzt, um nähere Erkenntnisse zur Anwendung von Arzneimitteln in sogenannten Drug Utilisation Studies zu erhalten. Dabei kann die Untersuchung des Ordnungsverhaltens oder aber die Überprüfung der Effektivität oder Einhaltung von sogenannten Risikominimierungsmaßnahmen im Vordergrund stehen, also zum Beispiel die Frage, inwiefern eingeführte Kontraindikationen oder Warnhinweise berücksichtigt werden. Daneben können Sekundärdatenanalysen aufgrund der oft sehr großen Fallzahlen in Routinedatenbeständen auch für Untersuchungen zu seltenen Ereignissen herangezogen werden. Als Beispiel für eine Studie zur Überprüfung der Effektivität von Risikominimierungsmaßnahmen zitierte Frau Straßmann eine Studie zur Isotretinoin-Exposition in der Schwangerschaft, die zur Analyse der Effektivität des Schwangerschaftsverhütungsprogramms von Isotretinoin in den Niederlanden durchgeführt wurde.<sup>8</sup>

Als Beispiel für Sekundärdatenanalysen zu seltenen Ereignissen nannte Frau Straßmann mehrere Studien zum Risiko der Netzhautablösung unter Fluorchinolonen, die in den letzten Jahren unter Verwendung großer Datenbanken mit Routinedaten aus dem Gesundheitswesen durchgeführt wurden und aktuell im Rahmen eines Signalverfahrens im Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) bei der EMA näher diskutiert und bewertet werden (siehe auch<sup>9-12</sup>).

Für die Durchführung von Sekundärdatenanalysen steht in Europa eine Reihe von Datenbanken mit Zugriff auf Routinedaten aus dem Gesundheitswesen zur Verfügung. Diese Datenbanken gründen sich auf Datenbestände, die jeweils mehrere Millionen Versicherte erfassen. Obwohl diese Zahlen zunächst recht eindrucksvoll klingen, können selbst solche großen Datenbestände bei einer geringen Exposition der Bevölkerung und sehr seltenen Ereignissen manchmal nicht ausreichend große Fallzahlen für Studien liefern.

In Europa sind im Vergleich zu den USA nur wenige Datenbanken verfügbar, die größere Populationen erfassen. In Deutschland steht neben der mit etwa 17 Millionen erfassten versicherten Personen recht großen GePaRD (German Pharmacoepidemiological Research Database)-Datenbank des BIPS (Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie) mit der DaTraV-Datenbank beim DIMDI<sup>13, 14</sup> eine noch größere Datenbank basierend auf rund 70 Millionen erfassten Versicherten zur Verfügung. Obwohl diese Datenbank als eine der größten Datenbanken mit Routinedaten des Gesundheitswesens in Europa eine sehr wertvolle Grundlage für eine Vielzahl von Sekundärdatenanalysen im Bereich der Pharmakovigilanz sein könnte, gibt es mit ihr bislang wenig Erfahrungen mit Studien zu Pharmakovigilanzfragestellungen. Aktuell wird die Durchführung von Sekundärdatenanalysen in Deutschland auch durch komplexe Regelungen zum Datenschutz und Datenzugang und durch die oft erst späte Verfügbarkeit der Daten mit mehrjähriger Verzögerung erschwert. Aus Sicht der Pharmakovigilanz ist die einfache und schnelle Verfügbarkeit und Nutzung von entsprechenden großen Datenquellen zur Durchführung von Studien auch in Deutschland notwendig und überaus wünschenswert.

Dr. Brigitte Keller-Stanislawski (PEI) wies in der Diskussion auf die Bedeutung von Sekundärdatenanalysen aus deutschen Datenbanken hin. Analysen von Daten aus dem amerikanischen, angelsächsischen oder nordeuropäischen Raum könnten zu Ergebnissen führen, die nicht auf die Bevölkerung in Deutschland übertragbar seien, weil sich beispielsweise die Hintergrundinzidenzen zu bestimmten Erkrankungen unterscheiden oder grundlegende Unterschiede in den Gesundheitssystemen bestehen.

## **MEDIZINPRODUKTESICHERHEIT**

Im ersten Vortrag wurden die Erfahrungen beim Einsatz von Medizinprodukten in der Patientenbetreuung und im zweiten Vortrag die wesentlichen Aspekte bei der Überarbeitung der europäischen Medizinprodukte-Verordnung dargestellt.

### **Verzahnung des Risikomanagements von Medizinprodukte-Hersteller und -Betreiber Was muss eine effektive Pharmakovigilanz leisten?**

Der Vortrag von Prof. Uvo M. Hölscher, Zentrum für Medizintechnik und Ergonomie, Fachhochschule Münster, befasste sich mit den Risiken bei der Anwendung von Medizinprodukten.

Die Daten von Haftpflichtversicherungen zeigen, dass ca. 80 Prozent der Schadensfälle auf Anwendungsfehlern beruhen. Anwendungsfehler ereignen sich, wenn verschiedene Ursachen zusammenwirken, sie sind polykausal. Unerwünschte Ereignisse, die allein auf Defekten eines Medizinproduktes oder Fehlern eines Anwenders beruhen, sind wesentlich weniger häufig.

Der Vortrag lässt sich in vier Kernaussagen zusammenfassen:

- **Gestörter Pfad für Risikoinformation**

Anwender müssten besser als bisher über (Rest-)Risiken der Medizinprodukte informiert werden. Die Schulungen der Hersteller sollten sicherstellen, dass die minimalen Risikoinformationen vom Anwender verstanden werden. Das Risikomanagement der Hersteller muss die Vollständigkeit ihrer Schulungen regelmäßig überwachen. Neben der Gebrauchsanweisung sollten die vollständigen Schulungsunterlagen den Anwendern zur Verfügung gestellt werden.

- **Effektivitätsmängel im Vigilanzsystem**

Aufgrund fehlender Transparenz können Hersteller, Betreiber und Anwender kaum aus den Erfahrungen anderer lernen. Alle sicherheitsrelevanten Ursachen von unerwünschten Ereignissen sollten ausgewertet, nützliche Erkenntnisse systematisiert und für alle leicht zugänglich gemacht werden. Damit würde das Vigilanzsystem auch den zur Meldung verpflichteten Anwendern einen unmittelbar erfahrbaren Nutzen bieten.

- **Mängel im Risikomanagement der Versorgungseinrichtungen**

Das Management räumt Schulungen häufig nicht genügend Zeit ein. Unzureichende Schulungen führen zu essenziellen Wissensdefiziten bei Sicherheitsfaktoren und zu Anwendungsfehlern. Qualitäts- und Compliance-Defizite bei Schulung und Einweisung müssen abgebaut werden. Es muss eine Sicherheitskultur etabliert werden, die nicht durch Sanktionen auf freiwillige Risikoinformationen reagieren darf. Das Risikomanagement sollte schon bei der Beschaffung von Medizinprodukten eingebunden werden, alle Schulungsunterlagen sollten zwingend mitbeschafft werden.

- **Hinderliche Rahmenbedingungen**

Der Auftrag an die Behörden sollte die Aufarbeitung von unerwünschten Ereignissen mit Medizinprodukten durch Anwendungsfehler umfassen. Dies kann der Gesetzgeber nur im Rahmen eines schon 2009 von der EU geforderten sanktionsfreien, offenen und fairen Systems der Berichterstattung über Zwischenfälle und Fehler realisieren. Die Erfüllung des gesetzlichen Einweisungsgebotes sollte das Testat der inhaltlichen Vollständigkeit umfassen. Eine zentrale Datenbank für Erkenntnisse zur Beherrschung von Risiken würde die Betreiber, Anwender und Hersteller beim Risikomanagement wesentlich unterstützen. Die Forschung zur Patientensicherheit sollte wie in Großbritannien oder den USA adäquat gefördert werden.

Nach Einschätzung von Hölscher müssen alle Beteiligten, also Medizinprodukthersteller, Gesundheitseinrichtungen, Behörden, der Gesetzgeber und die Forschung ihre Beiträge leisten, um die derzeitigen Mängel in der Schnittstelle zwischen den Risikomanagement-Systemen zu beseitigen.

### **Revision der europäischen Medizinprodukte-Richtlinien**

Dr. Matthias Neumann, Referat 119 Medizinproduktesicherheit im Bundesministerium für Gesundheit (BMG), stellte die in Revision befindliche europäische Medizinprodukte-Verordnung vor, die vom Europäischen Rat, Europäischen Parlament und von der EU-Kommission gemeinsam verhandelt wird (Trilog-Verhandlung). Am Beispiel verschiedener Themenbereiche wurde die Komplexität und zeitintensive Absprache der drei beteiligten Gremien verdeutlicht. Es ist dabei nicht geplant, ein zentrales europäisches Zulassungsverfahren für Medizinprodukte einzuführen, sondern das bisherige Verfahren der CE-Kennzeichnung durch Benannte Stellen zu optimieren. Ziele der Verhandlungen sind daher die Verbesserung der Identifikation und Rückverfolgbarkeit der Medizinprodukte im Markt, die genauere Definition der Anforderungen an die Medizinprodukte, die Auswahl und Überwachung der Benannten Stellen und die Intensivierung der Überwachung von im Markt befindlichen Medizinprodukten.

In dem Vortrag wurde die Entwicklung der Trilog-Verhandlung bei folgenden Schwerpunktthemen dargestellt.

- **Aufbau einer Datenbank für Medizinprodukte (EUDAMED)**

Durch die Definition von regulatorischen Designvorgaben soll ein funktionsfähiges Datenbanksystem ermöglicht werden. Gefordert werden ein einheitliches Kodierungssystem (UDI) und ein sinnvoller Zugriff aller Beteiligten wie Hersteller, Behörden, Benannte Stellen und Importeure.

- **Klinische Bewertung/Studien**

Die Durchführung von klinischen Studien bei neuen Klasse-III-Produkten und Implantaten soll weiter intensiviert werden. Voraussetzung für eine CE-Kennzeichnung ist die positive Bewertung des Nutzen-Risikoverhältnisses. Hierzu müssen klare und verbindliche Regeln in die Verordnung aufgenommen werden. Eine Ausnahme von klinischen Studien aufgrund bereits erfolgter klinischer Prüfungen bei äquivalenten Produkten soll bei Klasse-III-Produkten und Implantaten grundsätzlich nicht mehr möglich sein.

- **Anforderungen an die nationalen Benannten Stellen**

Nach den Vorgaben der Verordnung müssen die Benannten Stellen und die Benennenden Behörden detailliertere Anforderungen erfüllen (z. B. personelle und technische Ausstattungen, standardisierte Verfahrensabläufe). Bei einem neuen Benennungsverfahren ist das Einholen einer unabhängigen Zweitmeinung durch ein sogenanntes Joint-Assessment-Team erforderlich. Zudem sollen die Kompetenzen der Benannten Stellen bei der Prüfung der Medizinprodukte erweitert werden.

- **Überwachung/Post-Market-Surveillance**

Die Hersteller müssen in Zukunft geeignete Prozesse etablieren, über qualifiziertes Personal verfügen und geeignete Test- und Untersuchungsmethoden vorhalten, mit denen alle Meldungen über Produkt-/Anwendungsprobleme untersucht werden können.

- **Etablierung eines Scrutiny-Verfahrens**

Es soll ein Expertennetzwerk aufgebaut werden, mit dessen Hilfe die klinischen Bewertungen von Klasse-III-Implantaten – zusätzlich zu den Überprüfungen durch die Benannten Stellen – überprüft werden sollen. Nach der Vorstellung der Europäischen Kommission sollte damit der damaligen politischen Forderung des Europäischen Parlaments nach einem zentralen Zulassungsverfahren begegnet werden.

Da die Verhandlungen zu der Ausgestaltung der Medizinprodukte-Verordnung noch nicht abgeschlossen sind, konnte Herr Dr. Neumann in seinem Vortrag nur vorläufige Ergebnisse und noch kein endgültiges Konzept vorstellen. Er wies an mehreren Stellen auf die erheblichen Probleme der gegenwärtig diskutierten Vorschläge hin, die eine einheitliche Umsetzung der kommenden Verordnungen in der EU teilweise unmöglich machen.

## **PATIENTENSICHERHEIT**

### **Arzneimittelbezogene Probleme: Vom Risikofaktor zur Risikoerkennung**

Dr. Markus Lampert, Klinische Pharmazie, Kantonsspital Baselland, berichtete über Aktivitäten zu arzneimittelbezogenen Problemen in der Schweiz und hob dabei die Stiftung Patientensicherheit Schweiz hervor ([www.patientensicherheit.ch](http://www.patientensicherheit.ch)).

Lampert und Kollegen haben in einer Untersuchung Krankenhausentlassungsrezepte überprüft und festgestellt, dass mit 19,6 Prozent der Verschreibungen arzneimittelbezogene Probleme (DRP, drug-related



problems) verbunden waren.<sup>15</sup> Es wird geschätzt, dass etwa 60 Prozent von ungeplanten Rehospitalisationen durch geeignete Interventionen vermeidbar wären, sagte Lampert.

Mithilfe eines Expertenpanels mit Fachleuten u. a. aus der täglichen Praxis und einem sogenannten mixed method approach haben die Wissenschaftler aus 86 Risikofaktoren 28 Risikofaktoren für DRP identifiziert, wozu u. a. bestimmte Arzneimittelgruppen wie Antiepileptika, die Kombination nicht steroidal Antirheumatika (NSAID) und oraler Antikoagulantien gehören.<sup>16</sup> Die Idee hinter diesem Ansatz ist, eine Risikostratifizierung der Patienten vornehmen zu können, um bei Patienten mit hohem Risikopotenzial die Arzneimitteltherapie genauer zu überwachen als bisher. Um die Ressource Zeit optimal zu nutzen, beinhaltet der Ansatz auch die Einbeziehung der stationären Patienten, die einen zweiseitigen Fragebogen ausfüllen (Drug Associated Risk Tool DART). Dieser Fragebogen wurde bereits validiert. Im nächsten Schritt sollen zielgerichtete Dienstleistungen implementiert werden, um Patienten mit hohem Risiko besser als bisher zu versorgen.

### **Netzwerk der Regionalen Pharmakovigilanz-Zentren: Medikationsfehleranalyse**

#### **Vermeidbare UAW-bedingte Krankenhausaufnahmen; Ergebnisse des Netzwerkes der Regionalen Pharmakovigilanz-Zentren**

Dr. Sven Schmiedl, HELIOS Klinikum Wuppertal, Universität Witten/Herdecke, stellte Daten vor, wonach zwischen 0,2 und 16 Prozent aller Krankenhausaufnahmen arzneimittelbedingt sind.<sup>17–19</sup> Diese große Spanne erkläre sich unter anderem durch die verschiedenen Fachrichtungen, die Art der Identifizierung von arzneimittelbedingten Krankenhausaufnahmen (z.B. Triggerkriterien-basiert) und sei auch davon abhängig, ob man nur gesicherte Nebenwirkungen (UAW, unerwünschte Arzneimittelwirkung) erfasse bzw. welcher Kausalitätsalgorithmus zugrunde gelegt werde. Zwischen 20 und 70 Prozent der arzneimittelbedingten Krankenhausaufnahmen wurden in unterschiedlichen Untersuchungen als möglicherweise, wahrscheinlich, potenziell oder definitiv vermeidbar bewertet.<sup>20–22</sup>

Um die Häufigkeit UAW-bedingter Krankenhausaufnahmen, den davon vermeidbaren Anteil, die hauptsächlich betroffenen Arzneimittel sowie das betroffene Patientenkollektiv zu ermitteln, wurde in vier erfassenden Zentren (Rostock, Greifswald, Weimar und Jena) des Netzwerkes Regionaler Pharmakovigilanz-Zentren eine Triggerkriterien-basierte Vollerfassung von UAW durchgeführt, die zur stationären Aufnahme in Abteilungen der Inneren Medizin geführt hatten.

Die Analyse der Vermeidbarkeit erfolgte in Anlehnung an einen etablierten Algorithmus. Zusätzlich wurde zwischen patientenverursachten Aspekten wie Nichtadhärenz und Selbstmedikation und arztverursachten Aspekten wie zum Beispiel fehlende Indikation, bekannte Unverträglichkeit/Allergie, Arzneimittel nicht an Alter oder Begleiterkrankungen angepasst oder auch relevante Arzneimittel-Wechselwirkung unterschieden.

Die Festlegung der potenziell inadäquaten Medikation erfolgte auf Basis der PRISCUS-Liste<sup>23</sup>: die 83 potenziell ungeeignete Arzneimittel für ältere Patienten enthält. Es wurden die Daten zwischen Januar 2000 und Juni 2008 mit einer zumindest als „möglich“ bewerteten UAW-bedingten Krankenhausaufnahme ausgewertet.

Es zeigte sich, dass in etwa jede 30. Aufnahme in die Abteilungen für Innere Medizin auf eine UAW zurückzuführen und ca. 20 Prozent dieser UAW-bedingten Krankenhausaufnahmen vermeidbar waren. Patienten mit vermeidbaren UAW waren älter und häufiger weiblichen Geschlechts als Patienten mit nicht vermeidbaren UAW. Während der Anteil der vermeidbaren UAW bei Männern in allen Altersgruppen im Bereich zwischen rund zehn und 20 Prozent lag, nahm er bei Frauen von unter zehn auf über

25 Prozent altersabhängig zu. Im Vergleich zu nicht vermeidbaren UAW waren vermeidbare UAW häufiger dosisabhängig (95,4 vs. 87,7 %), häufiger lebensbedrohlich (13,2 vs. 8,9 %) und etwas häufiger tödlich (1,1 vs. 0,9 %), berichtete Schmiedl.

An erster Stelle der UAW-auslösenden Wirkstoffe stand ASS (in thrombozytenaggregationshemmender Dosierung) gefolgt von Phenprocoumon, Digitoxin und Diclofenac. Während weniger als 20 Prozent der ASS- bzw. Phenprocoumon-assoziierten UAW als vermeidbar eingeschätzt wurden, lag die Rate der vermeidbaren UAW für Diclofenac- und Digitoxin-verursachte UAW mit 25 bzw. 35 Prozent deutlich höher. Bei älteren Patienten (70 Jahre und älter) sind vor allem Digitoxin und Arzneimittelwechselwirkungen ein Problem, berichtete Schmiedl. Bei Patienten, die jünger als 70 Jahre sind, spielen den Untersuchungen zufolge Phenprocoumon, Selbstmedikation und Nichtadhärenz im Hinblick auf patientenbezogene Aspekte eine wichtige Rolle.<sup>24, 25</sup> Potenziell inadäquate Medikamente für ältere Patienten gemäß der PRISCUS-Liste spielen zumindest bei UAW, die zu Krankenhausaufnahmen in Abteilungen für Innere Medizin führen, nur eine untergeordnete Rolle, berichtete Schmiedl. Er betonte abschließend, dass Arzneimitteltherapiesicherheits (AMTS)-Strategien vor allem für ältere Patienten notwendig seien.

### **UAW-Berichte und Analyse von Medikationsfehlern – Erfahrungen des BfArM**

In der zweiten Ausgabe des Bulletins zur Arzneimittelsicherheit 2015<sup>26</sup> haben Mitarbeiter des BfArM sowie der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bereits ausführlich die Definition von Medikationsfehlern, die erweiterte Meldepflicht, Aspekte potenzieller Medikationsfehler sowie Forschungsprojekte der AkdÄ und des BfArM zu dem Thema vorgestellt. Seit 2012 werden im BfArM in einer Datenbank an das BfArM gemeldete Medikationsfehler erfasst und ausgewertet. Wie Dr. Claudia Kayser, Abteilung Pharmakovigilanz des BfArM, erläuterte, müssen für die Einordnung einer Arzneimittelanwendung als Medikationsfehler zwei Bedingungen erfüllt sein:

- a) ein unbeabsichtigtes Fehlverhalten eines am Medikationsprozess Beteiligten, welches zu einer unerwünschten Wirkung führt oder führen könnte
- und
- b) eine Anwendung außerhalb der Zulassungsbedingungen.

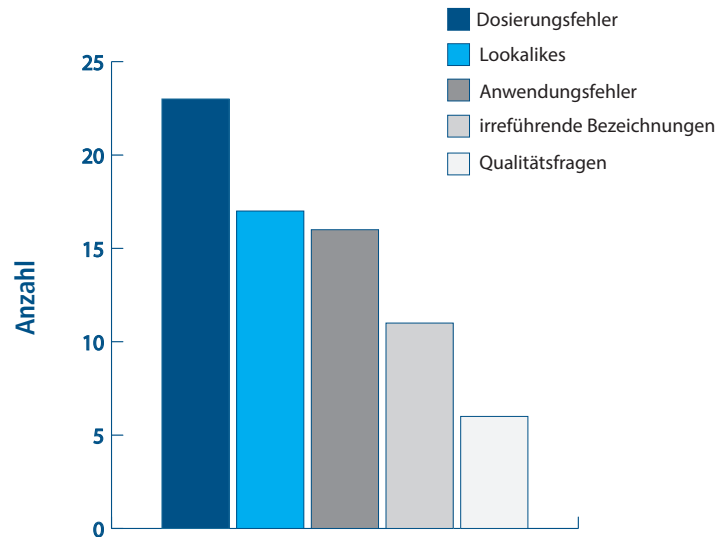
Medikationsfehler können weiter in verschiedene Kategorien eingestuft werden als:

- potenzieller Fehler
- Beinahe-Fehler (= schadensgeneigte Situation)
- Fehler ohne schädliche Folgen
- Fehler mit schädlichen Folgen (z. B. Nebenwirkung)

Das Spektrum der an das BfArM gemeldeten 73 Fallberichte zu Medikationsfehlern im ersten Halbjahr 2015 ist in der Abbildung Seite 35 dargestellt.

Wie Kayser berichtete, werden anders als bei den UAW-Verdachtsfällen im Zusammenhang mit Medikationsfehlern bei den Beinahe-Fehlermeldungen die Ursachen beschrieben. Mehr als bisher sollten ihrer Meinung nach auch bei UAW-Berichten im Zusammenhang mit Medikationsfehlern die Ursachen beschrieben werden.

Kayser betonte, dass es sich bei nur rund 20 Prozent der Medikationsfehlermeldungen nach der bestehenden Definition tatsächlich um echte Medikationsfehler handele. So seien viele gemeldete Medikationsfehler laut Definitionen in den GVP-Modulen tatsächlich versehentliche Expositionen (sogenannte akzidentelle Überdosierung), Missbrauchs- und/oder Fehlgebrauchsfälle, Off-Label-Use und/



**Abbildung:**  
**Spektrum der an das BfArM gemeldeten 73 Fallberichte zu Medikationsfehlern (1. Halbjahr 2015)**

oder häufig auch Qualitätsprobleme (=quality issues). Für die Kodierung fehlen noch wichtige Begriffe in der MedDRA-Terminologie (z. B. Lookalikes oder Soundalikes oder confusing strength data). Die MedDRA-Codierung erfolge uneinheitlich, bei vielen Fällen werden mehr als zwei Begriffe zu Medikationsfehlern gewählt, kritisierte Kayser. So führe die Dopplung von Termen nicht zur Vereinfachung und/oder Vereinheitlichung, sondern zu unnötigen Mehrfachnennungen.

Als Vorschläge zur Verbesserung der Dokumentationsqualität in der UAW-Meldung nannte Kayser:

1. Kategorisierung der Fälle entsprechend der EU-Guidance in
  - absichtliche Überdosierung, z. B. bei Off-Label-Use
  - Fehlgebrauch,
  - Missbrauch,
  - Medikationsfehler (einschließlich unabsichtliche Überdosierung)
 sowie
  - berufliche bzw. versehentliche Exposition
2. Spezifizierung der MedDRA-Terme nach Dosierungs- und Anwendungsproblemen unterhalb der Medikationsfehlerebenen
3. Darstellung der ursächlichen Zusammenhänge auch z. T. durch die Schaffung neuer MedDRA-Terme:
  - Lookalikes
  - Soundalikes
 oder auch
  - confusing strength data

### **Durch Erfassung von Medikationsfehler-Haftpflicht-Schadensfallmeldungen zu mehr Patientensicherheit**

Gesundheitsökonom Andres Meyer, Leiter ZD Risikomanagement/Versicherungen der HELIOS Kliniken GmbH, stellte Daten der HELIOS-Kliniken aus dem Haftpflichtbereich vor. Anders als üblich arbeiten die HELIOS-Kliniken nicht mit einem externen Versicherer, sondern regulieren selbst. Im Zentralen Dienst

## REFERENZEN

1. Roovers JP: Registries: what level of evidence do they provide? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2007;18(10):1119-1120
2. Listing J et al.: Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2008;58:667-677
3. Zink A et al.: Effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis in an observational cohort study: comparison of patients according to their eligibility for major randomized clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2006;54(11):3399-3407
4. Strangfeld A et al.: Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis.* 2011;70(11):1914-1920
5. Zink A et al.: Evaluation of the RAB-BIT Risk Score for serious infections. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(9):1673-1676
6. Listing J et al.: Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF $\alpha$  inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):415-421
7. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev 1); [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/09/WC500172402.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500172402.pdf)
8. Zomerdiik IM et al.: Isotretinoin exposure during pregnancy: a population-based study in The Netherlands. *BMJ Open.* 2014;4(11):e005602. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005602
9. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 08-11 June 2015; [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2015/07/WC500190189.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/07/WC500190189.pdf)
10. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 10-13 June 2014; [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2014/07/WC500169997.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2014/07/WC500169997.pdf)
11. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 8-11 April 2013; [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2013/06/WC500143964.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/06/WC500143964.pdf)
12. Strassmann V et al.: Fluorchinolone und das potenzielle Risiko einer Netzhautablösung. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit.* 4/2012:13-19
13. Verordnung zur Umsetzung der Vorschriften über die Datentransparenz (Datentransparenzverordnung – DataTraV); <http://www.gesetze-im-internet.de/datrav/BJNR189500012.html>
14. DIMDI – Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; <https://www.dimdi.de/static/de/index.html>
15. Eichenberger PM et al.: Classification of drug-related problems with new prescriptions using a modified PCNE classification system. *Pharm World Sci.* 2010;32(3):362-72
16. Kaufmann CP et al.: Determination of risk factors for drug-related problems: a multidisciplinary triangulation process. *BMJ Open.* 2015;5(3):e006376. doi
17. Goettler M et al.: Adverse drug reaction monitoring--cost and benefit considerations. Part II: cost and preventability of adverse drug reactions leading to hospital admission. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1997;6(3):579-90
18. Kongkaew C et al.: Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother.* 2008;42(7):1017-1025
19. Salvi F et al.: Adverse drug events as a cause of hospitalization in older adults. *Drug Saf.* 2012;35(1):29-45
20. Hallas J et al.: Drug related admissions to medical wards: a population based survey. *Br J Clin Pharmacol.* 1992;33(1):61-68
21. Pimorhamed M et al.: Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ.* 2004;329(7456):15-19
22. Leendertse AJ et al.: Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med.* 2008;168(17):1890-1896
23. Holt S et al.: Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(31-32):543-551
24. Rottenkolber D et al.: Drug-induced blood consumption: the impact of adverse drug reactions on demand for blood components in German departments of internal medicine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012;111(4):240-247
25. Schmiel S et al.: Self-medication with over-the-counter and prescribed drugs causing adverse-drug-reaction-related hospital admissions: results of a prospective, long-term multi-centre study. *Drug Saf.* 2014;37(4):225-235
26. Kaumanns K et al.: Medikationsfehler im Fokus der Forschung und Pharmakovigilanz; *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 2/2015: 27-35
27. Ghaleb MA et al.: Systematic review of medication errors in pediatric patients. *Ann Pharmacother.* 2006;40(10):1766-1776

## // EEG-Biomarker in der Früherkennung und Verlaufskontrolle der Alzheimer-Demenz //

M. WEIERGRÄBER

A. PAPAZOGLOU

(BfArM)

**Demenzielle Erkrankungen, besonders die Alzheimer-Demenz (AD), werden unter medizinischen und sozioökonomischen Gesichtspunkten die zentrale Herausforderung der Zukunft darstellen. Während zukunftsfor schende Arbeiten auf anderen medizinischen Feldern, wie den kardiovaskulären Erkrankungen sowie der Onkologie, in Aussicht stellen, dass die relevantesten Krankheitsentitäten aus diesen Fachrichtungen zunehmend besser handhabbar werden, ist die Prognose gerade bei demenziellen Erkrankungen eher ernüchternd, da es hier an innovativen, potenten antidementiven Präparaten mit neuartigem Wirkmechanismus fehlt. Die antidemenzielle Therapie erfolgt derzeit hauptsächlich symptomatisch mit der Zielsetzung einer Verbesserung der kognitiven Eigenschaften und Aufrechterhaltung/Verbesserung der Selbstständigkeit. Letztere sind klassische primäre Endpunkte in klinischen Phase-III-Studien zur Therapie der AD. Trotz massiver finanzieller Anstrengungen in Forschung und Entwicklung sind die Resultate vieler Phase-III-Studien in den letzten 10–15 Jahren jedoch ernüchternd. Es besteht daher ein enormer Bedarf an innovativen, First-in-class-Arzneimitteln, die nicht nur symptomatisch wirksam, sondern auch krankheitsmodifizierend agieren und die Krankheitsprogression verlangsamen. Eine Grundvoraussetzung für eine optimierte pharmakotherapeutische Intervention ist die frühzeitige Diagnose der AD im Zusammenhang mit einer validen Verlaufskontrolle. Derzeit spielen hauptsächlich Kognitions- und Verhaltenstests, bildgebende Verfahren und biochemische Parameter eine entscheidende Rolle. Die Diagnose wird nicht zuletzt post mortem auf histologischem Wege durch den Nachweis der charakteristischen Amyloid-Plaques und der neurofibrillären Bündel (neurofibrillary tangles) verifiziert.**

**Bei den bildgebenden Verfahren sind vor allem die strukturelle Magnetresonanztomografie (sMRT), die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT), die Magnetresonanztomografie (MRS) und die Positronenemissionstomografie (PET) zu nennen, welche auch als sekundäre Endpunkte in klinischen AD-Studien Eingang gefunden haben.<sup>1,2</sup>**

Das sMRT-Verfahren stellt hauptsächlich Korrelationen zwischen MRT-basierten volumetrischen Daten und der Neuronenanzahl/Neuronendichte ausgewählter Hirnareale her. Untersuchungsgegenstand ist neben der Gesamthirnvolumetrie die Volumetrie des Hippocampus oder anderer selektiver Hirnareale, die neurodegenerativ vulnerable Areale repräsentieren.

Das fMRT-Verfahren erfasst demgegenüber die Hirnaktivität, insbesondere vermittelt hirnmetabolischer Parameter, wie z. B. über das Sauerstoff-Versorgungsniveau (sog. blood oxygen dependent level [BOLD] fMRI). Auch die [18F]-Fluorodesoxyglukose-basierte Positronenemissionstomografie (FDG-PET) bedient sich der Messung neuronaler Aktivität mittels Darstellung der Glukoseverwertung. Andere Beispiele sind die Messung der Aufnahme von 11C-PIB (11C-labeled Pittsburg compound B) sowie der Acetylcholinesterase-Aktivität. Die MRS erfasst Veränderungen in der biochemischen Zusammensetzung von Hirngewebe und metabolischen Markern läsionierter Neurone. Biochemische Marker basieren v. a. auf

dem Nachweis von Amyloid-Protein, dessen  $A_{\beta}$ -Vorläufermolekül sowie dem Tau-Protein.<sup>1</sup> Weiterhin gibt es Hinweise, dass die Plasmaspiegel einzelner Phospholipide als Biomarker der AD fungieren und eine Aussage über das wahrscheinliche Auftreten eines Mild Cognitive Impairment (MCI) und/oder einer AD machen könnten.<sup>3</sup>

### AUF DER SUCHE NACH NEUEN BIOMARKERN

Heute wissen wir, dass die strukturellen, pathomorphologischen Läsionen und selbst kognitionsphysiologische Veränderungen keine frühen Charakteristika der AD darstellen, sondern erst zu einem bereits weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung auftreten. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit, mittels entsprechender neuerer diagnostischer Verfahren und Biomarkern die Konversion des MCI zur AD zu prognostizieren und den Verlauf der AD besser abbilden und vorhersagen zu können. Die Definition und Validierung geeigneter neuer Biomarker ist zudem eine notwendige Voraussetzung, um die Entwicklung innovativer Antidementiva zu beschleunigen. Biomarker können dazu beitragen, das Studiendesign zu optimieren, z. B. durch adäquate Selektion von Patientenpopulationen, ihrer Gruppierung und Subgruppenbildung sowie durch Auswahl entsprechender Arzneimittelkandidaten. Sie können zur effektiven Verifizierung des Wirkmechanismus beitragen, Dosiseffekte definieren und im Besonderen zu einer Verkürzung der Dauer klinischer Studien sowie einer verminderten Anzahl von Studienteilnehmern beitragen. Letzteres ist unter administrativen, organisatorischen und ökonomischen Gesichtspunkten von Relevanz. Derartige Biomarker können die Funktion von Surrogatendpunkten übernehmen. Anders als die zuvor angeführten Parameter zeigen sich elektrophysiologische Veränderungen *in vivo* bereits wesentlich früher als strukturelle Alterationen. Auf der Suche nach neuen Biomarkern der AD ist es daher vielversprechend, elektrophysiologische Demenzmarker im Tiermodell und beim Menschen zu charakterisieren und zu validieren.

### METHODEN

Elektrophysiologische Biomarker sollten idealerweise mittels nicht invasiver Verfahren beim Menschen zu erheben sein. Die Diagnostik der Wahl stellt hier das Oberflächen-Elektroenzephalogramm (EEG) dar. Vor bald 100 Jahren veröffentlichte Prof. Hans Berger seine bahnbrechenden Forschungsergebnisse zur Elektroenzephalografie. In der Medizin hat die Elektroenzephalografie einen festen Platz in der klinischen Neurophysiologie und findet vor allem in der Epileptologie und im Rahmen der Messung ereigniskorrelierter Potenziale (ERP) eine breite Anwendung. In jüngster Zeit erlebt das EEG eine Renaissance, die weniger auf den technisch-methodologischen Spezifitäten der Ableitung beruht als auf den bedeutenden analytischen Fortschritten im Bereich der Zeit-Frequenz- und Quellenanalysen sowie des computational modeling, welche eindeutig auch im Zusammenhang mit den Fortschritten im Bereich der computergestützten Analyse von großen Datenmengen stehen. Elektrophysiologisch bildet das EEG als Summation extrazellulärer Feldpotenziale (FP) das inhibitorische und insbesondere exzitatorische postsynaptische Geschehen im Einzugsgebiet der Ableitelektroden ab. Während im Tierexperiment neben oberflächlich-epiduralen Ableitungen auch tiefe, intrazerebrale EEG-Ableitungen durchführbar sind, reduziert sich dies beim Menschen besonders auf nicht invasive Oberflächenableitungen. Für tiefe Ableitungen steht im Tierversuch wie beim Menschen die computergesteuerte 3D-Stereotaxie zur Verfügung. Ziel ist es, neuartige demenzspezifische Fingerprints im EEG zu detektieren. Der Beschreibung, Charakterisierung und Validierung dieser EEG-Demenz-Fingerprints widmet sich die Arbeitsgruppe Neuropsychopharmakologie im BfArM.

### EEG-BIOMARKER BEI DER ALZHEIMER-DEMENZ – ERSTE FORSCHUNGSANSÄTZE

Synaptische Dysfunktion ist ein funktionelles Charakteristikum der AD und kann in ihrer elektro-physiologischen Entäußerung als Biomarker von Bedeutung sein. Gerade in jüngster Zeit haben die analytischen Möglichkeiten zugenommen, um tiefere Einblicke in die funktionelle Konnektivität und Netzwerkanalysen zu bekommen.<sup>4</sup> EEG-Analysen bei AD-Patienten zeigen, dass sich u. a. eine allgemeine Verlangsamung der oszillatorischen EEG-Aktivität, eine verminderte funktionelle Konnektivität im Bereich der höherfrequenten EEG-Bänder sowie Beeinträchtigungen in der funktionellen Netzwerk-Konnektivität finden.<sup>5</sup> Weiterhin berichten Garn et al. über singuläre, quantitative EEG-Marker und deren Korrelation mit dem Schweregrad der AD, Letztere erhoben anhand der Minimal-Mental-State-Examination (MMSE). Die Studie zeigte u. a. eine starke Assoziation ausgewählter quantitativer EEG-Parameter wie der relativen Theta-Power beim face-name encoding mit dem MMSE-basierten klinischen AD-Schweregrad.<sup>6</sup>

Lokalisationsspezifische Analysen zeigen funktionelle Modifikationen auch im Bereich der Basalganglien bei dem MCI und der AD. So untersuchten Moretti et al. den Anstieg der  $\alpha 3 / \alpha 2$ -Frequenz-Powerbänder im EEG als potenziell prädiktiven Biomarker für die Konversion von MCI zu AD. Es zeigte sich, dass es eine Interdependenz zwischen der  $\alpha 3 / \alpha 2$ -Frequenz-Powerratio und der Dichte der grauen Substanz im Impulsnetzwerk und Basalganglien von MCI-Patienten gibt, welche indikativ für eine spätere Konversion zur AD sein könnte.<sup>7</sup>

MCI kann einen Übergang zwischen einem normalen kognitiven Alterungsprozess und der AD darstellen. Jedoch nicht alle MCI-Patienten entwickeln auch eine AD. Daher ist die Prädiktion einer Konversion von MCI zu AD von zentralem klinisch-prognostischem Interesse. Neben den oben angegebenen Arbeiten von Moretti et al. gibt es weitere Hinweise, dass charakteristische Aktivitätsmuster im Beta-Frequenzband (13–30 Hz) diese Konversion vom MCI zur AD charakterisieren und vorhersagen könnten.<sup>8</sup> Zudem zeigte sich, dass die Kombination verschiedener singulärer EEG-analytischer Parameter im Sinne eines integrativen Biomarkers zu einem diagnostischen Biomarkerindex mit deutlich höherer Sensitivität und Spezifität hinsichtlich der Erfassung der Krankheitsprogression führt.<sup>8</sup>

### EREIGNISKORRELIERTE POTENZIALE IN DER ALZHEIMER-DEMENZ – ERSTE FORSCHUNGSANSÄTZE

Auch ERP werden als potenzielle Biomarker in der Früherkennung und Verlaufskontrolle des MCI und AD untersucht. Wie das EEG stellen ERP eine nicht invasive und kostenschonende Messmethode der neuronalen Reaktion und Hirnaktivität bei kognitiven Prozessen dar (z. B. dem Simon-Task).<sup>9</sup> Im Bereich der räumlich-visuell evozierten Potenziale und Bereitschaftspotenziale fanden sich so bei dem MCI komplexe Änderungen der Amplitudenmuster.<sup>10</sup> Gerade visuell-evozierte Potenziale (VEP) sind von besonderem Interesse, da die höheren kortikal-visuellen Assoziationsfelder höchst vulnerable gegenüber den pathophysiologischen Veränderungen der AD sind. VEP ermöglichen daher gut die Testung der funktionellen Integrität dieser Areale und können die Krankheitsprogression abbilden. AD-Patienten zeigen hierbei eine signifikante Reduktion der P1- und N1-VEP-Amplituden und MCI-Patienten eine Reduktion der N1-Amplitude im Vergleich zu gesunden Probanden. Insgesamt können VEP und visuelle mismatch negativity (vMMN) als objektivierbare Marker kognitiver Beeinträchtigungen dienen.<sup>11</sup> Weiterhin wurden verminderte Delta-Oszillationen bei VEP im Zusammenhang mit MCI detektiert.<sup>12</sup>

Auch die Auswirkung einer antidementiven Therapie auf ERP wurde untersucht und unterstreicht die Bedeutung von ERP als Biomarker zur möglichen Vorhersage der Konversion von MCI zu AD.<sup>13</sup>



## INTEGRATIVE AD-BIOMARKER

Wie bereits weiter oben angeführt, gibt es Ansätze zur Kombination von Biomarkern aus unterschiedlichen Bereichen. So könnten elektrophysiologische Biomarker und CSF-Biomarker zu einem multimodalen, integrativen Biomarker kombiniert werden.<sup>14</sup> Ein Beispiel hierfür ist die kombinierte Analyse des Amyloid- $\beta_{42}$ /Phospho-Tau-Spiegels in der zerebrospinalen Flüssigkeit, der Änderungen der Hintergrund-EEG-Frequenzaktivität sowie der episodischen Alterationen der Frequenzaktivität im EEG.<sup>14</sup> Auch die Kombination der Elektroenzephalografie mit der Magnetenzephalografie (MEG) als Biomarker zur Quantifizierung beeinträchtigter neuronaler Konnektivität wird diskutiert.<sup>3, 15</sup>

## IDENTIFIZIERUNG VON EEG-DEMENT-FINGERPRINTS – FORSCHUNG DER AG NEURO-PSYCHOPHARMAKOLOGIE IM BFARM

Die AG Neuropsychopharmakologie im BfArM wendet seit ihrer Etablierung komplexe elektrophysiologische In-vivo- und In-vitro-Verfahren zur Beschreibung neuronaler Rhythmisität im Tiermodell an.<sup>16–18</sup> Hierzu gehören die computergesteuerte 3D-Stereotaxie, die simultane Video-EEG-Radiotelemetrie sowie Verhaltens- und Kognitionsexperimente. Als In-vitro-Technik kommt die Multielektrodenarray-Technologie zum Einsatz. In Zusammenarbeit mit dem Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) in Bonn stehen zudem verschiedene transgene Mausmodelle der AD zur Verfügung, welche unterschiedliche Progressionsmuster der Erkrankung aufweisen. Insbesondere zwei Arbeitsansätze werden hierbei verfolgt. Zum einen die systemisch-neurophysiologische In-vivo-Charakterisierung und Validierung eines EEG-Demenz-Biomarkers im Tiermodell anhand transgener Alzheimer-Mausmodelle und in einem zweiten Schritt die Translation der tierexperimentellen In-vivo-Experimente auf den Menschen und Validierung der EEG-Demenz-Biomarker im EEG von AD-Patienten. Obwohl bereits erste Ansätze zur Charakterisierung von EEG-Biomarkern bei der AD geleistet wurden, verlangt die Etablierung von validierten EEG-Dement-Biomarkern eine systematische Charakterisierung derselben. Hierbei sind folgende Punkte zu erforschen:

1. Lassen sich im EEG vulnerabler Areale wie dem Hippocampus von AD-Mausmodellen mittels komplexer Zeit-Frequenz-Analysen und Quellenanalysen Änderungen gegenüber Kontrolltieren feststellen?
2. Lassen sich auch im kortikalen EEG von AD-Mausmodellen mittels komplexer Zeit-Frequenz-Analysen und Quellenanalysen Änderungen gegenüber Kontrolltieren feststellen?
3. Lassen sich zwischen hippocampalen und kortikalen Frequenzcharakteristika spezifische Abhängigkeiten erkennen, die Rückschlüsse auf die Kommunikation der entsprechenden neuronalen Ensembles ermöglichen? Dies ist wichtig, da beim Menschen Tiefenableitungen, z. B. aus dem Hippocampus nur mittels intrazerebraler Elektroden möglich sind. Ziel ist es jedoch, entsprechende Demenz-Fingerprints in EEG-Oberflächenableitungen zu detektieren.
4. Unterliegen die gefundenen kortikalen und hippocampalen EEG-Demenz-Fingerprints in ihrer Ausprägung einer zeitlichen Modulation und zeigen sie eine Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik bzw. Histopathologie?
5. Haben die gefundenen kortikalen und hippocampalen EEG-Demenz-Fingerprints einen prädiktiven Charakter hinsichtlich der Früherkennung und des Krankheitsverlaufs in anderen AD-Mausmodellen? Es ist wichtig, dass die zu charakterisierenden Biomarker generalisierte Anwendung finden. Sie sollten daher auch in diversen AD-Mausmodellen ihre Spezifität und Sensitivität unter Beweis stellen.

## REFERENZEN

1. Hampel H et al.: Biomarkers for Alzheimer's disease: academic, industry and regulatory perspectives. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9:560-574
  2. Hampel H et al.: Biomarkers for Alzheimer's disease therapeutic trials. *Prog Neurobiol.* 2011;95:579-593
  3. Wurtman R: Biomarkers in the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Metabolism.* 2015;64:S47-50
  4. Kanda PA et al.: Clinician's road map to wavelet EEG as an Alzheimer's disease biomarker. *Clin EEG Neurosci.* 2014;45:104-112
  5. van Straaten EC et al.: Eyes-closed task-free electroencephalography in clinical trials for Alzheimer's disease: an emerging method based upon brain dynamics. *Alzheimers Res Ther.* 2014;6:86
  6. Garn H et al.: Quantitative EEG markers relate to Alzheimer's disease severity in the Prospective Dementia Registry Austria (PRODEM). *Clin Neurophysiol.* 2015;126:505-513
  7. Moretti DV et al.: EEG upper/low alpha frequency power ratio and the impulsive disorders network in subjects with mild cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res.* 2014;11:192-199
  8. Poil SS et al.: Integrative EEG biomarkers predict progression to Alzheimer's disease at the MCI stage. *Front Aging Neurosci.* 2013;5:58
  9. Castel AD et al.: Spatial attention and response control in healthy younger and older adults and individuals with Alzheimer's disease: evidence for disproportionate selection impairments in the Simon task. *Neuropsychology.* 2007;21:170-182
  10. Cespon J et al.: Electrophysiological correlates of amnesic mild cognitive impairment in a simon task. *PLoS One.* 2013;8:e81506
  11. Stothart G et al.: Early visual evoked potentials and mismatch negativity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* 2015;44:397-408
  12. Yener GG et al.: Reduced visual event-related delta oscillatory responses in amnesic mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* 2013;37:759-767
  13. Chapman RM et al.: The impact of AD drug treatments on event-related potentials as markers of disease conversion. *Curr Alzheimer Res.* 2013;10:732-741
  14. Kramberger MG et al.: Association between EEG abnormalities and CSF biomarkers in a memory clinic cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2013;36:319-328
  15. Fernandez A et al.: MEG delta mapping along the healthy aging-Alzheimer's disease continuum: diagnostic implications. *J Alzheimers Dis.* 2013;35:495-507
  16. Weiergräber M et al.: Electrocorticographic and deep intracerebral EEG recording in mice using a telemetry system. *Brain Res Brain Res Protoc.* 2005;14:154-164
  17. Siwek ME et al.: Altered theta oscillations and aberrant cortical excitatory activity in the 5XFAD model of Alzheimer's disease. *Neural Plast.* 2015;2015:781731
  18. Siwek ME et al.: The Cav2.3 R-type voltage-gated Ca<sup>2+</sup> channel in mouse sleep architecture. *Sleep.* 2014;37:881-892
  19. Müller R et al.: Atropine-sensitive hippocampal theta oscillations are mediated by Cav2.3 R-type Ca<sup>2+</sup> channels. *Neuroscience.* 2012;205:125-139
  20. Paesler K et al.: Limited effects of an eIF2alphaS51A allele on neurological impairments in the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Neural Plast.* 2015;2015:825157
6. Finden sich die im Tiermodell charakterisierten EEG-Demenz-Fingerprints auch im Oberflächen-EEG von Alzheimerpatienten? In dem zentralen Translationsschritt erfolgt die Testung der im Tierexperiment charakterisierten demenztypischen EEG-Muster im Oberflächen-EEG von AD-Patienten.
7. Korrelieren die qualitativen und quantitativen Veränderungen der EEG-Demenz-Fingerprints mit dem Krankheitsverlauf beziehungsweise der Symptomatik beim Menschen?
8. Ermöglichen die definierten EEG-Demenz-Fingerprints die Früherkennung demenzieller Erkrankungen beim Menschen, d. h., haben sie prädiktiven Charakter hinsichtlich Krankheitsprogression und Konversion von MCI zu AD?
- Die AG Neuropsychopharmakologie hat sich in der Vergangenheit vor allem mit der Charakterisierung von kognitionsassoziierten Theta-Oszillationen im septohippocampalen System beschäftigt und im Rahmen des Computational Neuroscience diverse Wavelet-basierte Verfahren entwickelt, um hochorganisierte Theta-Oszillationen zu detektieren und zu quantifizieren.<sup>19</sup> Damit wurden die Grundlagen geschaffen, um in einem nächsten Schritt in einem stark progressiven Mausmodell der AD (5XFAD) erste systematische Untersuchungen zu Änderungen oszillatorischer EEG-Aktivität durchzuführen sowie deren pathophysiologische Grundlagen mittels quantitativer PCR (qPCR) und Transkriptomanalyse (Microarray-Analyse) zu erforschen.<sup>16,20</sup> Diese systematische Herangehensweise ist Voraussetzung für die erfolgreiche Etablierung von singulären und/oder integrativen EEG-Demenz-Biomarkern in der Zukunft.

## NEUES IN KÜRZE

### LEBERTOXIZITÄT ALS NEBENWIRKUNG NEU IN DIE PRODUKTINFORMATION VON THYMOGLOBULINE® AUFGENOMMEN

Im Rahmen eines PSUR-Bewertungsverfahrens des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für Anti-Human-Thymozyten-Immunglobulin vom Kaninchen wurde auf Grundlage kumulativer Evidenz aus Untersuchungen nach der Zulassung ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung von Thymoglobuline® und einem erhöhten Risiko für Lebererkrankungen, einschließlich erhöhter Transaminasen und hepatozellulärer Schädigung, Lebertoxizität und Leberversagen, identifiziert. Daher sollen diese Nebenwirkungen in die Produktinformationen aufgenommen werden. Zusätzlich wurde die derzeitige allgemeine Aussage über die Notwendigkeit, Thrombozyten und Gerinnungsparameter zu überwachen, als nicht ausreichend angesehen, um auf das erhöhte Risiko von Gerinnungsstörungen bei Anwendung bei Patienten mit Lebererkrankungen hinzuweisen. Daher soll ein deutlicherer Warnhinweis in der Produktinformation ergänzt werden. Die deutsche Fach- und Gebrauchsinformation von Thymoglobuline (R) wurde inzwischen entsprechend angepasst.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die den Wirkstoff Anti-Human-Thymozyten-Immunglobulin vom Kaninchen (Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung) enthalten, wird von der EMA vorbehaltlich der angeführten Änderungen der Produktinformation als positiv angesehen.

### RISIKO FÜR OVARIALKARZINOME UNTER HORMONERSATZTHERAPIE

Der PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) hat erneut das Risiko von Ovarialkarzinomen im Zusammenhang mit einer Hormonersatztherapie (HRT) bewertet. Einbezogen waren Arzneimittel mit den Wirkstoffen Östrogen allein oder in Kombination mit einem Progestagen, tibolonhaltige Arzneimittel und Duavive (konjugiertes Östrogen plus Bazedoxifen).

Eine Metaanalyse von 52 epidemiologischen Studien, publiziert im Lancet (Lancet. 2015;385:1835-1842), ergab ein leicht erhöhtes Risiko für Ovarialkarzinome für Frauen, die eine HRT über einen Zeitraum von fünf Jahren angewendet haben, im Vergleich zu Frauen ohne HRT (Relatives Risiko 1,43; 95%-Konfidenzintervall: 1,31–1,56).

Bei Frauen zwischen 50 und 54 Jahren ohne HRT-Therapie traten zwei Ovarialkarzinome bezogen auf 2.000 Frauen pro Jahr auf. Bei Frauen mit HRT-Therapie steigt innerhalb der ersten fünf Jahre der Anwendung die Inzidenz auf drei von 2.000. Somit erkrankt unter HRT pro Jahr zusätzlich eine Patientin bezogen auf 2.000 Frauen. Nach Absetzen der Therapie sinkt das Risiko für Ovarialkarzinome wieder ab. Generell ist die Häufigkeit von Ovarialkarzinomen gering im Vergleich zu Brustkrebs.

Der PRAC hat nun beschlossen, das Ergebnis dieser Metaanalyse in die Fach- und Gebrauchsinformation der Arzneimittel mit der Indikation HRT (s. o.) aufzunehmen.

### PROTOPIC® (TACROLIMUS): AUFNAHME VON HERPES-SIMPLEX-INFESTIONEN AM AUGE ALS NEUE NEBENWIRKUNG IN DIE PRODUKTINFORMATIONEN

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA hat im Rahmen der kürzlich erfolgten Bewertung eines regelmäßig vorzulegenden Sicherheitsberichtes zu Protopic® u. a. das Ergebnis einer Studie analysiert, in der die langfristige Sicherheit topischer Calcineurininhibitoren bei der Behandlung von Patienten mit atopischer Blepharokonjunktivitis untersucht wurde. Bei 18 von 297 Patienten wurde über eine Herpes-simplex-Infektion am Auge berichtet.<sup>1</sup>

In Anbetracht der bereits im vorangegangenen Sicherheitsbericht erfolgten Signalauswertung dieses Sachverhaltes und dem bekannten Sicherheitsprofil von Tacrolimus wertet der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts diese Studie als zusätzlichen Beleg für einen Zusammenhang zwischen der topischen Tacrolimusbehandlung und einer Herpesinfektion am Auge. Dies gilt insbesondere, wenn Tacrolimus in

der Nähe der Augen angewendet wird. Herpes-simplex-Infektionen am Auge sollen deshalb als Nebenwirkung mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ in die Produktinformationen von Protopic® aufgenommen werden.

1. Kiiski V et al.: Long-term safety of topical pimecrolimus and topical tacrolimus in atopic blepharokonjunctivitis. JAMA Dermatol. 2014;150(5):571-573

# NEUES IN KÜRZE

## WEITERE ÜBERTRAGUNGSFÄLLE VON Q-FIEBER DURCH FRISCHZELLENTHERAPIE

Im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 4/2014 berichtete das PEI über den Verdacht einer Übertragung von Q-Fieber durch Frischzellentherapien.<sup>1</sup> US-amerikanische Gesundheitsbehörden veröffentlichten jetzt Informationen zu weiteren Erkrankungsfällen in einer Gruppe von 10–15 Touristen, die im Mai 2014 nach Rheinland-Pfalz reisten und sich in einer Einrichtung mit Frischzellen behandeln ließen.<sup>2</sup> Die Frischzellentherapie ist in den USA verboten.

Fünf Personen aus New York meldeten sich, nachdem sie nachträglich vom behandelnden Arzt aus Deutschland über ein mögliches Infektionsrisiko durch die Frisch-

zelltherapie informiert worden waren und eine entsprechende serologische Untersuchung positiv ausgefallen war. Bei ihnen hatten sich innerhalb einer Woche nach der intramuskulären Injektion für eine Q-Fieberinfektion typische Symptome wie Fieber, Schüttelfrost und Kopfschmerzen entwickelt. Die Symptomatik hielt 10–90 Tage an. Drei Patienten litten über neun Monate unter Erschöpfungszuständen, Schüttelfrost und Schlafstörungen, bis nach dem Vorliegen der serologischen Untersuchungsergebnisse eine Kausaltherapie mit Doxycyclin eingeleitet wurde.

Die hier beschriebenen Erkrankungsfälle verdeutlichen einer-

seits das hohe Infektionsrisiko, insbesondere für Zoonose-Erreger, das von einer Frischzellentherapie ausgehen kann. Zum anderen wird deutlich, dass eine Diagnosestellung ohne einen Hinweis auf eine solche Behandlung in der Anamnese äußerst schwierig ist. Weder bei den hier geschilderten Geschehnissen, noch bei den beiden zuvor beschriebenen Fällen<sup>1</sup> wurden die Krankheitszeichen von Q-Fieber frühzeitig erkannt.

Das Paul-Ehrlich-Institut hat die Gefahren der Frischzelltherapie, die im Grundsatz bereits im Gutachten des BGA von 1994<sup>3</sup> dargelegt wurden, in einem aktuellen Gutachten nochmals umfangreich dargelegt.

1. Cußler K et al.: Verdacht auf Übertragung von Q-Fieber durch Frischzellentherapie. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 4/2014:13-15

2. Robyn MP et al.: (2015). Q Fever Outbreak Among Travelers to Germany Who Received Live Cell Therapy – United States and Canada, 2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015;64(38):1071-1073

3. BGA: Gutachten zur therapeutischen Anwendung injizierbarer Frischzellpräparationen beim Menschen. (1994) Zusammenfassung in: Bundesrat Drucksache 38\_97 Frischzellenverordnung 15\_01\_1997

## LIEFERENGPASSLISTE VON HUMANIMPFSTOFFEN GEGEN INFEKTIONSKRANKHEITEN

Seit Oktober 2015 bietet das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) auf seinen Internetseiten eine Übersicht zu Lieferengpässen von Humanimpfstoffen gegen Infektionskrankheiten auf Basis von Informationen der Zulassungsinhaber an.<sup>1</sup> Für Lieferengpässe bei bestimmten Humanarzneimitteln in Deutschland, für die das BfArM oder das PEI zuständig sind, gibt es bereits eine Lieferengpassliste auf den Internetseiten des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).<sup>2</sup>

In der neu öffentlich zugänglichen Liste werden beim PEI Lieferengpässe von Humanimpfstoffen veröffentlicht, die zum Schutz vor (Prävention/Prophylaxe, Schutzimpfung) und/oder zur Behandlung von Infektionskrankheiten (u. a. Post-Expositionsprophylaxe) eingesetzt werden. In der Übersicht sind nur Angaben zu solchen Impfstoffen aufgeführt, die von den entsprechenden Zulassungsinhabern derzeit vermarktet werden. Die Übersicht enthält zudem keine Angaben zu Impfstoffen, die von Parallelvertreibern (meist unter gleichem Namen) auf den Markt gebracht werden.

Der Übersicht sind die möglichen Impfstoffalternativen oder Handlungsempfehlungen zu entnehmen (Details zu Alternativimpfstoffen bitte der entsprechenden Fach- und Gebrauchsinformation entnehmen, die u. a. in der letzten Spalte der Listen zugelassener Impfstoffe auf den Seiten des PEI verlinkt sind, sowie direkt als Zusatzinformation in der Übersicht).

Ziel des neuen Angebots ist es, einen Überblick darüber zu geben, ob die von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlenen Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten zur Verfügung stehen. Deshalb werden beispielsweise Tumor-Impfstoffe/Tumor-Immuntherapeutika oder therapeutische Impfstoffe gegen Alzheimer oder andere Nicht-Infektionskrankheiten nicht gelistet.

1. Lieferengpässe von Humanimpfstoffen gegen Infektionskrankheiten; <http://www.pei.de/lieferengpaesse-impfstoffe-human>

2. Lieferengpassliste von bestimmten Humanarzneimitteln; [http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Lieferengpaesse/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Lieferengpaesse/_node.html)

# AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

## 24.11.2015 FUMADERM® INITIAL/FUMADERM® (FUMARSÄUREESTER): MASSNAHMEN ZUR SENKUNG DES RISIKOS EINER PROGRESSIVEN MULTIFOKALEN LEUKENZEPHALOPATHIE (PML)

Die Firma Biogen Idec GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief nach Anhörung im Stufenplanverfahren (Stufe II) und Abschluss des Worksharing-Variation-Verfahrens über Maßnahmen zur Senkung des Risikos einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML).

Vor Therapiebeginn soll ein großes Blutbild bestimmt und im Falle von Werten außerhalb des Normbereiches die Therapie nicht begonnen werden. Die Patienten sollen hinsichtlich des Risikos, der Symptome und Maßnahmen beraten werden. Nach Therapiebeginn ist eine Bestimmung des großen Blutbildes alle vier Wochen erforderlich und beim Auftreten einer Lymphopenie eine Abklärung der Ursachen sowie ggf. eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Therapie notwendig. Weitere Informationen können dem Rote-Hand-Brief entnommen werden. Der vom CHMP verabschiedete Wortlaut für die Fumaderm®-Produktinformationen ist auf nationaler Ebene übernommen worden.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

## 24.11.2015 TECFIDERA® (DIMETHYLFUMARAT): NEUE MASSNAHMEN ZUR SENKUNG DES RISIKOS EINER PROGRESSIVEN MULTIFOKALEN LEUKENZEPHALOPATHIE (PML)

Die Firma Biogen Idec GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief über wichtige neue Maßnahmen zur Risikominimierung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) bei der Behandlung mit Tecfidera®. Die risikominimierenden Maßnahmen sollen vor und während der Therapie durchgeführt werden und betreffen u.a. Untersuchungen des großen Blutbildes vor Therapiebeginn und anschließend regelmäßig alle 3 Monate sowie eine MRT-Untersuchung vor Therapiebeginn sowie ggf. bei schweren, länger anhaltenden Lymphopenien. Die Patienten sollen hinsichtlich des Risikos, der Symptome und Maßnahmen beraten werden. Bei allen Patienten, bei denen ein Verdacht auf PML besteht, ist Tecfidera® unverzüglich abzusetzen.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

## 23.11.2015 INDUCTOS® 1,5 MG/ML (DIBOTERMIN ALFA): EU-KOMMISSION BESCHLIESST RUHEN DER ZULASSUNG

Die EU-Kommission hat mit Datum vom 20. November 2015 das Ruhen der Zulassung von InductOs® beschlossen, einem Implantat zur Unterstützung bei der Bildung von neuem Knochengewebe (C(2002)3366). Die Arzneimittelzulassung von InductOs® ruht so lange, bis die Abweichungen von den EU-Vorgaben der Guten Herstellungspraxis (GMP, Good Manufacturing Practice) behoben sind. Die EU-Kommission folgt mit ihrer Entscheidung der Empfehlung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA). Der Durchführungsbeschluss richtet sich direkt an den pharmazeutischen Unternehmer mit Sitz in den Niederlanden.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

## 19.11.2015 ACITRETIN UND TERATOGENITÄT: EINHALTUNG DER SICHERHEITSMASSNAHMEN BEI FRAUEN IM GEBÄRFÄHIGEN ALTER

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

Auf europäischer Ebene wird derzeit diskutiert, dass dieser Zweijahres-Kontrazeptionszeitraum möglicherweise nicht ausreichend ist und deshalb auf drei Jahre nach Therapieende ausgeweitet werden muss. Alkoholkonsum kann dazu führen, dass Acitretin zu Etretinat verstoffwechselt wird, welches ebenfalls hochgradig teratogen wirkt. Etretinat lagert sich im Fettgewebe ab und hat dadurch eine sehr lange Halbwertszeit (ca. 120 Tage).

Das BfArM weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass Patientinnen im gebärfähigen Alter während der Therapie und zwei Monate nach Beendigung der Therapie mit Acitretin keinen Alkohol (aus Getränken, Nahrung oder Arzneimitteln) zu sich nehmen dürfen. Das Einhalten der derzeit in den Produktinformationen enthaltenen Vorgaben bezüglich Schwangerschaftstests und Empfängnisverhütung (bis zwei Jahre nach Therapieende) bei Frauen im gebärfähigen Alter ist unbedingt erforderlich und sollte vorsorglich auch darüber hinaus fortgeführt werden. Im Zweifel sollten Patientinnen ärztlichen Rat einholen.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

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

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

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