

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 4 | Dezember 2017

ARZNEIMITTEL IM BLICK

Bewertung des Risikos von thromboembolischen Ereignissen unter der Gabe von GnRH-Agonisten bei Patienten mit Prostatakarzinom	03
Colchicin – gut informieren, vorsichtig dosieren	15
Gibt es einen Kausalzusammenhang zwischen der Therapie der rheumatoiden Arthritis mit einem monoklonalen Antikörper gegen den Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptor und der Entstehung einer akuten Pankreatitis?	24
Neue Entwicklung in der Onkologie: CAR-T-Zelltherapie	31

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Arzneimittelentwicklung in der Pädiatrie zehn Jahre nach Inkrafttreten der EU-Kinderarzneimittelverordnung	36
--	----

FORSCHUNG

Der Sturz als unerwünschte Arzneimittelwirkung im Alter – Bedeutung pharmakogenetischer Risikofaktoren	40
--	----

NEUES IN KÜRZE

Meldungen aus BfArM und PEI	44
-----------------------------	----

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	47
--	----

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Das BfArM überprüft die Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität von Arzneimitteln. Auch nach der Zulassung wertet das BfArM neue Hinweise auf Gesundheitsrisiken systematisch aus und koordiniert Maßnahmen zur Risikominimierung. Neben der kontinuierlichen Verbesserung der Arzneimittelsicherheit durch Zulassung, Pharmakovigilanz und Forschung sind die Genehmigung klinischer Prüfungen, die Risikobewertung von Medizinprodukten und die Überwachung des Betäubungsmittelverkehrs weitere Aufgaben des BfArM.

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

Das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Human- und Veterinärimpfstoffen, Allergenen, Blutprodukten und Gewebezubereitungen, Antikörpern, Sera, Zell-/Gentherapeutika und Tissue-Engineering-Produkten für den Menschen. Zu den Aufgaben gehören die Genehmigung klinischer Prüfungen, Zulassung, staatliche Chargenprüfung und Sicherheitsbewertung biomedizinischer Arzneimittel und von Hochrisiko-In-vitro-Diagnostika.

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. Impfkomplikationen 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. 4 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) sowie von unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen nach § 16 Abs. 2 des Transfusionsgesetzes (TFG) ist die Angabe der Chargennummer gesetzlich vorgeschrieben.



IMPRESSUM

HERAUSGEBER

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

REDAKTION

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

Dr. Corinna Volz-Zang, Pressestelle PEI
Tel.: +49-(0)6103-77-1030
E-Mail: Corinna.Volz-Zang@pei.de
Dr. Brigitte Keller-Stanislawski, Pharmakovigilanz PEI

LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

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

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

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

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

NACHDRUCK

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

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

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

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

AUFFORDERUNG ZUR MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN UNERWÜNSCHTER ARZNEIMITTELWIRKUNGEN ODER IMPFKOMPLIKATIONEN

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

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

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

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

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

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

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

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

MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

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

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

// Bewertung des Risikos von thromboembolischen Ereignissen unter der Gabe von GnRH-Agonisten bei Patienten mit Prostatakarzinom //

W. SEEMANN

K. LÖSCHKE

V. STRASSMANN

(BfArM)

Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonisten werden häufig zur Senkung der Androgenkonzentration bei der Therapie des hormonabhängigen Prostatakarzinoms eingesetzt. Ziel dieser Therapie ist es, dem Tumor männliche Geschlechtshormone (sog. Androgene) zu entziehen, die das Tumorwachstum fördern. Einige Veröffentlichungen berichten von einer Assoziation zwischen dem Einsatz von GnRH-Agonisten bei Patienten mit Prostatakarzinom und einem vermehrten Risiko von thromboembolischen Ereignissen. Der Einfluss von Androgenen auf die Blutgerinnung wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Tumorerkrankungen sind jedoch an sich ebenfalls mit einer verstärkten Gerinnungsneigung assoziiert. Der mögliche Zusammenhang zwischen GnRH-Agonisten und thromboembolischen Ereignissen wurde auf europäischer Ebene durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) unter Federführung des BfArM diskutiert und bewertet. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass derzeit keine ausreichende Evidenz dafür besteht, die Produktinformationen für GnRH-Agonisten anzupassen. Hintergründe und Ergebnisse der europäischen Diskussion zum erhöhten Risiko von thromboembolischen Ereignissen werden im Folgenden zusammengefasst.

HINTERGRÜNDE ZUM SIGNALVERFAHREN

Einige Veröffentlichungen deuten auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Einsatz von GnRH-Agonisten in der Therapie des Prostatakarzinoms und einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse hin. In Deutschland sind aktuell vier verschiedene GnRH-Agonisten (Leuprorelin, Goserelin, Buserelin, Triptorelin) für die Therapie des hormonabhängigen Prostatakarzinoms zugelassen. Sieben identifizierte Studien wurden auf europäischer Ebene im Rahmen eines sogenannten Signalverfahrens im PRAC näher diskutiert. In diesem Verfahren wurden die Studien bewertet und darauf basierend die Notwendigkeit der Änderung von Fach- und Gebrauchsinformationen der GnRH-Agonisten überprüft. Das BfArM übernahm die Rapporteurschaft für die Beurteilung dieses Signals. Die Tabelle auf Seite 4 gibt eine kurze Übersicht über die verschiedenen näher bewerteten Studien.

THERAPIE DES PROSTATAKARZINOMS

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung und die dritthäufigste Krebstodesursache bei Männern in Deutschland; es tritt vor dem 50. Lebensjahr jedoch nur selten auf. Die Zahl der Neuerkrankungen lag im Jahr 2012 bei rund 63.700 Fällen.¹ Das Prostatakarzinom hat unbehandelt meist einen langsamen Verlauf, sodass nur Männer mit einer Lebenserwartung von mehr als 10–15 Jahren von einer kurativen (auf Heilung ausgerichteten) Therapie profitieren; diese ist jedoch nur im organbegrenzten Stadium möglich. Dabei handelt es sich beispielsweise um die chirurgische Entfernung der Prostata (Prostatektomie) oder die Strahlentherapie. Neben der kurativen Therapie besteht auch das Therapiekonzept der aktiven Überwachung (active surveillance) mit regelmäßigen engmaschigen Kontrollen und des abwartenden Verhaltens / der langfristigen Beobachtung mit palliativer symptomorientierter Therapie (watchful waiting).²

Tabelle 1: Tabellarische Übersicht über die epidemiologischen Studien des Signalverfahrens

Epidemiologische Studien	Inhaltliche Zusammenfassung
Kliil-Drori et al. (2016) ³	<p>Britische Datenbankstudie, die ein 1,5-fach erhöhtes VTE-Risiko bei Patienten mit Prostatakarzinom unter aktueller Therapie mit GnRH-Agonisten im Vergleich zu nicht exponierten Patienten detektierte.</p> <p>HR_{VTE} = 1,52; 95%-KI: 1,22–1,91</p>
O'Farrell et al. (2016) ⁴	<p>Schwedische Datenbankstudie, die ein 1,6-fach erhöhtes Risiko für TBVT und LE bei Patienten mit Prostatakarzinom unter der Therapie mit GnRH-Agonisten im Vergleich zur schwedischen männlichen Allgemeinbevölkerung detektierte.</p> <p>HR_{TBVT} = 1,67; 95%-KI: 1,40–1,98 und HR_{LE} = 1,61; 95%-KI: 1,42–1,82</p>
Ehdaie et al. (2012) ⁵	<p>US-amerikanische Datenbankstudie, die ein 1,3-fach erhöhtes VTE-Risiko bei Patienten mit Prostatakarzinom unter der Therapie mit GnRH-Agonisten im Vergleich zu nicht exponierten Patienten detektierte.</p> <p>HR_{VTE} = 1,27; 95%-KI: 1,21–1,32</p>
Hu et al. (2012) ⁶	<p>US-amerikanische Datenbankstudie, die ein 1,1-fach erhöhtes VTE-Risiko bei Patienten mit Prostatakarzinom unter der Therapie mit GnRH-Agonisten im Vergleich zu nicht exponierten Patienten detektierte.</p> <p>HR_{VTE} = 1,09; 95%-KI: 1,04–1,15</p>
Van Hemelrijk et al. (2010) ⁷	<p>Schwedische Registerstudie, die das Risiko thromboembolischer Erkrankungen bei Patienten mit Prostatakarzinom unter ADT untersuchte. Nach Adjustierung vorhandener Risikofaktoren konnte aufgrund der schwachen Effektschätzer sowie der geringen Präzision kein erhöhtes Risiko unter der Therapie mit GnRH-Agonisten im Vergleich zur schwedischen männlichen Allgemeinbevölkerung nachgewiesen werden.</p>
Krahn et al. (2014) ⁸	<p>Kanadische Datenbankstudie, welche die Inzidenzraten unerwünschter Ereignisse vor und nach Therapiebeginn bei Patienten mit Prostatakarzinom verglich; einschließlich der damit verbundenen Kosten für das Gesundheitssystem. Es erfolgte keine gesonderte Auswertung des thromboembolischen Risikos von GnRH-Agonisten.</p>
Ording et al. (2015) ⁹	<p>Dänische Registerstudie, die den Einfluss von Komorbiditäten auf das VTE-Risiko bei Männern mit Prostatakarzinom im Vergleich zur männlichen dänischen Allgemeinbevölkerung untersuchte. Es erfolgte keine gesonderte Auswertung des thromboembolischen Risikos von GnRH-Agonisten.</p>

HR = Hazard Ratio; 95 %-KI = 95 %-Konfidenzintervall; VTE = venöse thromboembolische Ereignisse; TBVT = tiefe Beinvenenthrombosen; LE = Lungenembolien

Die Androgendeprivationstherapie (ADT) bezeichnet den Entzug der männlichen Geschlechtshormone (Androgene). Die meisten Prostatakarzinome sind hormonabhängige Karzinome, die durch Androgene wachstumsstimuliert und kontrolliert werden; hier ist vor allem Testosteron zu nennen. Ein Entzug von Testosteron kann das Tumorwachstum bremsen. Die ADT stellt jedoch eine rein palliative Therapie dar und kommt vor allem für Männer infrage, deren Erkrankung schon fortgeschritten ist.² Die ADT kann operativ mittels bilateraler Orchiectomie (Entfernung beider Hoden) oder medikamentös erfolgen (Abbildung 1). Bei der medikamentösen ADT werden GnRH-Agonisten am häufigsten eingesetzt.¹⁰ Physiologisch wird GnRH vom Hypothalamus pulsatil abgegeben und regt die Hypophyse zur Ausschüttung von Gonadotropinen an. Das gonadotrope Hormon LH (luteinisierendes Hormon) stimuliert wiederum beim Mann die Synthese von Testosteron in den männlichen Keimdrüsen (Hoden). Die Gabe von GnRH-Agonisten führt nach Therapiebeginn zu einem initialen Anstieg der Gonadotropinfreisetzung mit dem Risiko einer Verschlechterung der klinischen Symptomatik (Flare-up-Phänomen). Dieser Effekt kann durch die gleichzeitige Gabe von Androgenrezeptor-Antagonisten (sog. Antiandrogenen) in den ersten beiden Therapiewochen verhindert werden (flare protection). Bei einer kontinuierlichen Therapie mit GnRH-Agonisten kommt es mit der Zeit zu einer Desensibilisierung der Hypophyse. Durch die Reduktion der hypophysären GnRH-Rezeptoren wird die LH-Produktion supprimiert und die Biosynthese von Testosteron gehemmt. Die Serumtestosteronwerte sinken ca. drei Wochen nach Therapiebeginn auf Kastrationsniveau. Eine vergleichbare Reduktion des Testosteronspiegels ist mit GnRH-Antagonisten zu erreichen, welche die GnRH-Rezeptoren direkt blockieren.² Eine Monotherapie mit steroidal Antiandrogenen wird in den aktuellen Therapieleitlinien nicht empfohlen.² Nicht steroidale Antiandrogene werden dagegen in der Monotherapie des Prostatakarzinoms eingesetzt.^{11, 12} Östrogene spielen bei der antihormonellen Therapie auf Grund ihrer Nebenwirkungen mittlerweile eine untergeordnete Rolle.¹¹ Um das Ansprechen des Tumors auf den Hormonentzug zu beurteilen, ist eine regelmäßige Kontrolle des prostataspezifischen Antigen (PSA)-Wertes erforderlich. Während der Behandlung sollte dieser Wert nicht wieder ansteigen. Bei einem Anstieg des PSA-Wertes (Progress) können zusätzlich zur Therapie mit einem GnRH-Agonisten Substanzen aus der Gruppe der Antiandrogene eingenommen werden (maximale Androgenblockade), um auch die Wirkung der verbliebenen Androgene aus der Nebenniere zu unterbinden.¹² Schreitet die Erkrankung trotz antihormoneller Behandlung fort, stehen zur Therapie des sogenannten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms unter anderem Abirateron, Enzalutamid und Zytostatika (Chemotherapie) zur Verfügung.

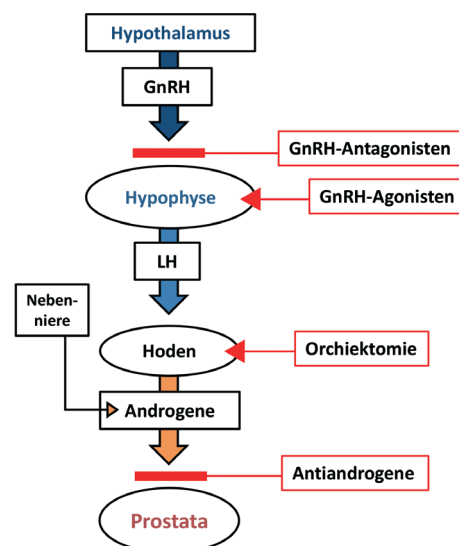


Abbildung 1:
Vereinfachte schematische Übersicht über die Androgendeprivationstherapie (ADT)

Diese kann operativ (Orchiectomie) oder medikamentös (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Antiandrogene) erfolgen.

Quelle: BfArM

THROMBOEMBOLISCHE EREIGNISSE UND IHRE RISIKOFAKTOREN

Unter Thromboembolie versteht man den akuten Verschluss venöser oder arterieller Gefäße durch einen verschleppten Thrombus. Bereits 1856 beschrieb Virchow drei wesentliche Faktoren für die Entstehung eines Thrombus bzw. Embolus.¹³ Dabei handelt es sich um Verletzungen der Gefäßinnenwand, Veränderungen der Blutströmung (Turbulenzen, Stase) und Störungen der Blutgerinnung. Eine arterielle Thrombose tritt gewöhnlich als Komplikation der Arteriosklerose auf. Der wesentliche Entstehungsfaktor einer venösen Thrombose ist dagegen die Strömungsverlangsamung im venösen Gefäß. Der häufigste Manifestationsort einer venösen Thrombose ist das tiefe Beinvenensystem. Als Komplikation einer venösen Thrombose kann zudem eine Lungenembolie auftreten. Die tiefe Beinvenenthrombose und die Lungenembolie werden als venöse thromboembolische Ereignisse zusammengefasst. Zu den bekanntesten Risikofaktoren zählen unter anderem operative Eingriffe oder Traumen bzw. akute Erkrankungen mit Immobilisation, frühere thromboembolische Ereignisse, maligne Erkrankungen, höheres Lebensalter, familiäre Prädisposition und verschiedene medikamentöse Therapien.¹⁴ Der Zusammenhang zwischen Tumorerkrankungen und einem erhöhten Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse ist in der Klinik bereits bekannt.¹³ Die Inzidenz thromboembolischer Ereignisse bei Tumorpatienten ist dabei abhängig von der Art des Tumors, vom Tumorstadium sowie von den therapeutischen Maßnahmen. Als pathogene Ursachen sind vor allem die mit dem Tumor verbundene Hyperkoagulabilität und/oder die Therapie des Tumors mit chirurgischen Interventionen, Chemotherapie oder Strahlentherapie verantwortlich.¹³

DATEN ZUR BIOLOGISCHEN PLAUSIBILITÄT VON GNRH-AGONIST-ASSOZIIERTEN THROMBOEMBOLISCHEN EREIGNISSEN

Basierend auf Ergebnissen verschiedener klinischer und nicht klinischer Studien wird der Einfluss von Androgenen auf die Blutgerinnung kontrovers diskutiert. Es finden sich Veröffentlichungen, die einen Zusammenhang zwischen erniedrigten Serumtestosteronwerten und thromboembolischen Ereignissen postulieren. So gibt es Hinweise, dass Männer mit Androgenmangel eine reduzierte fibrinolytische Aktivität aufweisen und folglich auch ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse aufweisen könnten.¹⁵ Zudem detektierte eine weitere Studie einen Anstieg des Serumfibrinogengehalts bei Patienten mit Prostatakarzinom zwölf Monate nach Beginn einer ADT.¹⁶ Eine erhöhte Fibrinogenkonzentration könnte das Risiko für thromboembolische Ereignisse unter ADT erklären. Die mögliche Auswirkung der Androgendeprivation auf die Blutgerinnung bei Patienten mit Prostatakarzinom ist jedoch nicht einheitlich. So wurden ebenfalls Fälle von reduzierter sowie auch von gesteigerter Blutgerinnungsneigung nach Therapiebeginn innerhalb einer einzelnen Studie detektiert.¹⁷ Ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse ist jedoch ebenfalls für die Einnahme testosteronhaltiger Präparate publiziert, die den Serumtestosteronwert erhöhen.¹⁸

Ein mögliches erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse unter Testosteronsupplementation wurde vor Kurzem in einem europäischen Bewertungsverfahren diskutiert und bewertet. Der PRAC kam dabei zu dem Schluss, dass derzeit keine ausreichende Evidenz für ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse besteht.¹⁹

EPIDEMIOLOGISCHE STUDIEN ZUM RISIKO VON THROMBOEMBOLISCHEN EREIGNISSEN UNTER DER THERAPIE MIT GNRH-AGONISTEN

Im Zeitraum zwischen 2010 und 2016 wurden sieben epidemiologische Studien publiziert, die das Risiko für thromboembolische Ereignisse bei Patienten mit Prostatakarzinom evaluierten (Tabelle 1). Fünf der sieben Studien ermittelten das Risiko thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit Prostata-

karzinom unter der Therapie mit GnRH-Agonisten im Vergleich zu nicht exponierten Patienten oder der männlichen Allgemeinbevölkerung. In einer der fünf Studien konnte nach Berücksichtigung vorhandener Risikofaktoren aufgrund der schwachen Effektschätzer sowie der geringen Präzision kein erhöhtes Risiko mehr nachgewiesen werden. Effektschätzer sind zum Beispiel das Relative Risiko und das Hazard Ratio, die üblicherweise unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren über Regressionsmodelle berechnet werden. Die Präzision einer Schätzung erkennt man anhand der Breite der Konfidenzintervalle; je breiter das Konfidenzintervall, desto unpräziser ist die Schätzung. Studiendesign und Ergebnisse der vier verbliebenen Studien sind nachfolgend genauer beschrieben.

Britische Datenbankstudie – Klil-Drori et al. (2016)

Studiendesign: Eine britische Kohortenstudie untersuchte das Risiko venöser thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit Prostatakarzinom. Es wurden nur Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Prostatakarzinom in die Studie eingeschlossen. Im Rahmen einer Sekundärdatenanalyse wurde das Risiko für Patienten unter ADT mit dem Risiko für Patienten ohne Therapie verglichen. Die Datenerhebung erfolgte mittels der Forschungsdatenbank CPRD (Clinical Practice Research Datalink), die mit der englischen HES (Hospital Episode Statistics)-Datenbank verknüpft ist. Zwischen 1998 und 2014 wurden 28.036 Männer mit Prostatakarzinom identifiziert, von denen 21.729 Patienten in die Studie eingeschlossen wurden. Patienten, die eine ADT erhielten, wurden als exponiert bezeichnet. Patientenmerkmale und Risikofaktoren exponierter und nicht exponierter Patienten wurden über einen Zeitraum von zwölf Monaten vor Studieneintritt bestimmt. Erhobene Informationen zum Stadium des Prostatakarzinoms umfassten die Existenz von Metastasen und die Bestimmung des PSA-Wertes. Als gesichertes Ereignis wurde die Diagnosestellung eines venösen thromboembolischen Ereignisses nach ICD-10 im Rahmen einer Hospitalisierung erfasst. Patienten mit thromboembolischen Ereignissen in der Vorgeschichte wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die Auswertung der Daten erfolgte mittels Cox-Regression unter Schätzung des Ereignisrisikos (Hazard) von exponierten und nicht exponierten Patienten. Nachfolgende Analysen untersuchten das VTE-Risiko in Abhängigkeit von der gewählten Therapie, der Behandlungsdauer, dem detektierten Ereignis (TBVT oder LE) sowie des Status der Tumorerkrankung. Sensitivitätsanalysen wie die Berücksichtigung zeitabhängiger Variablen (Gabe von Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern, Strahlentherapie, Prostatektomie, Lymphknotenentfernung, Metastasierung, Chemotherapie, Trauma, Frakturen, Operationen) dienten der Überprüfung der Robustheit der primären Ergebnisse.

Studienergebnisse: Die eingeschlossenen Patienten waren im Mittel 72 Jahre alt. Ungefähr die Hälfte der Patienten besaßen erhöhte PSA-Werte und knapp 7,5 Prozent der Patienten wiesen zu Studienbeginn bereits Metastasen auf. Weiterhin litten ca. 16 Prozent der Patienten an bereits zuvor diagnostizierten Krebserkrankungen. Mögliche Unterschiede in den Charakteristika von exponierten und nicht exponierten Patienten sind aus der Publikation nicht ersichtlich, da die erfassten Patienteneigenschaften nicht stratifiziert dargestellt wurden.

Unter aktueller ADT wurde im Vergleich zu Patienten ohne ADT ein erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse beobachtet ($HR_{ADT} = 2,32$; 95 %-KI: 1,93–2,79), das auch nach Adjustierung in geringerem Ausmaß erhöht war ($HR_{ADT} = 1,84$; 95 %-KI: 1,50–2,26). Das Risiko für tiefe Beinvenenthrombosen ($HR_{ADT} = 1,87$; 95 %-KI: 1,39 – 2,53) war mit dem Risiko für Lungenembolien ($HR_{ADT} = 1,82$; 95 %-KI: 1,38–2,40) vergleichbar. Ein erhöhtes VTE-Risiko konnte jedoch nur für Patienten mit nicht metastasiertem Prostatakarzinom ermittelt werden.

Auch wenn das Prostatakarzinom meist einen langsamen Fortschritt aufweist, führte die zusätzliche Berücksichtigung zeitabhängiger Variablen zu einer weiteren Reduktion des adjustierten Risikos

($HR_{ADT} = 1,43$; 95%-KI: 1,15–1,76). Die Therapiedauer zeigte in der Analyse keinen maßgeblichen Einfluss auf die Höhe des adjustierten Risikos.

Um die Risiken der verschiedenen Therapiestrategien zu ermitteln, wurden nach verschiedenen Therapien stratifizierte Analysen durchgeführt (Tabelle 2). Im Vergleich zu Patienten ohne ADT wurde unter Monotherapie mit GnRH-Agonisten ein 1,5-fach erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse berichtet ($HR_{GnRH} = 1,52$; 95%-KI: 1,22–1,91). Vergleichbare Risikoschätzer wurden ebenfalls für die bilaterale Orchiektomie und die Monotherapie mit Antiandrogenen berechnet. Mit Intensivierung der Prostatakarzinomtherapie erhöhte sich das Risiko für thromboembolische Ereignisse. Im Fall der maximalen Androgenblockade wurde bereits ein ca. 2,5-fach erhöhtes Risiko beobachtet. Die maximale Androgenblockade wird in der Regel erst bei fortschreitender Erkrankung nach chirurgischer oder medikamentöser Kastration begonnen. Unter Östrogentherapie wurde sogar ein siebenfach erhöhtes Risiko identifiziert; die Östrogenbehandlung wird jedoch in den aktuellen Therapieleitlinien nicht mehr empfohlen. Der mögliche Einfluss zeitabhängiger Variablen auf die stratifizierte Ergebnisse wurde von den Autoren nicht näher diskutiert.

Tabelle 2: Hazard Ratios (HR) venöser thromboembolischer Ereignisse in Abhängigkeit vom Therapieregime

Dargestellt sind die nicht adjustierten und adjustierten HR einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls (95 %-KI).
Quelle: modifiziert nach³

Therapie	HR (95 %-KI)	
	nicht adjustiert	adjustiert*
keine ADT	1,00 [Referenz]	1,00 [Referenz]
Monotherapie Antiandrogene	1,66 (1,51–2,29)	1,43 (0,98–2,10)
Monotherapie GnRH-Agonisten	1,86 (1,51–2,29)	1,52 (1,22–1,91)
maximale Androgenblockade	3,47 (2,62–4,59)	2,69 (2,00–3,62)
bilaterale Orchiektomie	2,07 (0,85–5,04)	1,56 (0,63–3,81)
Monotherapie Östrogene	10,72 (5,02–22,90)	7,41 (3,43–16,01)

ADT = Androgendeprivationstherapie

*Adjustierung unter Berücksichtigung folgender Patienteneigenschaften und Prozeduren: Alter, Diagnosejahr, Alkoholkonsum, Rauchen, Übergewicht, chronische Nierenerkrankungen, Herzinfarkt, Schlaganfall, transiente ischämische Attacken, periphere arterielle Erkrankungen, vorherige Krebserkrankungen, entzündliche Darmerkrankungen, Begleitmedikation (NSAR, Clopidogrel, Warfarin, Statine), PSA-Werte und Metastasen

Schwedische Datenbankstudie – O’Farrell et al. (2016)

Studiendesign: Diese Kohortenstudie untersuchte das Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse (tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenembolien) bei Patienten mit Prostatakarzinom unter ADT im Vergleich zur männlichen Allgemeinbevölkerung. Es handelt sich um eine Sekundärdatenanalyse unter Verwendung der schwedischen Datenbank PcBaSe (Prostate Cancer Database in Sweden), die das schwedische Prostatakrebsregister (NCBR) mit verschiedenen nationalen Registern verlinkt. Zwischen 1997 und 2013 wurden 42.263 Männer mit erstmalig diagnostiziertem Prostatakarzinom identifiziert. Die Studie erfasste dabei Therapieformen der chirurgischen (bilaterale Orchiektomie) und der medikamentösen ADT (Antiandrogene, GnRH-Agonisten). Die exponierten Patienten wurden mit der schwedischen männlichen Allgemeinbevölkerung im Verhältnis 1 : 5 nach Alter und Wohnsitz „gematcht“.

Der Gesundheitszustand aller Studienteilnehmer wurde anhand des Charlson-Komorbiditätsindex (CCI) bestimmt und in der Analyse berücksichtigt. Die Risikoklassifikation des Prostatakarzinoms erfolgte mittels Kombination von Gleason-Score, T-Kategorie und PSA-Wert des Patienten. Die Diagnosestellung eines venösen thromboembolischen Ereignisses nach ICD-10 stellte ein gesichertes Ereignis dar. Die Auswertung der Daten erfolgte mittels Cox-Regression unter Schätzung des Ereignisrisikos (Hazard) von exponierten Patienten und gematchten nicht exponierten Personen der Allgemeinbevölkerung. Das Fortschreiten der Erkrankung wurde im Rahmen der Studie durch dokumentierte Prozeduren zur transurethralen Resektion der Prostata (TURP), der Durchführung einer palliativen Strahlentherapie sowie einer perkutanen Nephrostomie erfasst (sog. Proxy-Variablen).

Studienergebnisse: Die erfassten Patienteneigenschaften (Alter, Bildungsstand, Gesundheitszustand) der exponierten Prostatakarzinompatienten waren mit denen der männlichen Allgemeinbevölkerung vergleichbar. Innerhalb der exponierten Kohorte zeigte sich jedoch ein auffälliger Zusammenhang zwischen der gewählten Therapieform und dem Tumorstatus (Tabelle 3). Während eine Monotherapie mit Antiandrogenen hauptsächlich beim nicht metastasierten Prostatakarzinom eingesetzt wurde, stieg der Anteil von Patienten mit Metastasen unter einer Therapie mit GnRH-Agonisten deutlich an. Im Fall der maximalen Androgenblockade war der Anteil von Patienten mit Fernmetastasen am höchsten. Patienten, die mittels einer bilateralen Orchiektomie behandelt worden waren, wiesen ein vergleichbares Tumorstadium auf wie Patienten unter Therapie mit GnRH-Agonisten.

Tabelle 3: Charakteristika der Patienten hinsichtlich der Risikoklassifizierung des Prostatakarzinoms

Dargestellt ist die prozentuale Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Risikoklassen. Niedriges Metastaserisiko: T1–2, Gleason score 2–6 und PSA < 10 ng/mL; intermediäres Metastaserisiko: T1–2, Gleason score 7 und/oder PSA 10–20 ng/mL; hohes Metastaserisiko: T3 und/oder Gleason score 8–10 und/oder PSA 20–50 ng/mL; lokale Metastasen: T4 und/oder N1 und/oder PSA 50–100 ng/mL in Abwesenheit von Fernmetastasen (M0 oder MX); Fernmetastasen: M1 und/oder PSA > 100 ng/mL

Quelle: modifiziert nach⁴

Klassifikation des Prostatakarzinoms	Antiandrogene (n = 11.242)	GnRH-Agonisten			bilaterale Orchiektomie (n = 3.789)
		Monotherapie (n = 7.657)	+ Flare protection (n = 18.484)	maximale Androgenblockade (n = 1.091)	
niedriges Metastaserisiko	12,5%	6,0%	4,1%	3,7%	2,8%
intermediäres Metastaserisiko	30,3%	16,8%	12,4%	7,2%	8,7%
hohes Metastaserisiko	39,0%	40,7%	32,2%	25,7%	29,7%
lokale Metastasen	10,5%	17,3%	14,6%	15,1%	14,1%
Fernmetastasen	6,4%	18,2%	36,1%	47,8%	43,8%
fehlende Daten	1,3%	1,0%	0,6%	0,5%	0,9%

Die primäre Datenanalyse zeigte ein etwa zweifach erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse unter der Therapie mit GnRH-Agonisten im Vergleich zur nicht therapierten Allgemeinbevölkerung (Tabelle 4). Dieses Risiko sank nach Adjustierung mittels Cox-Regression unter Berücksichtigung der erhobenen Risikofaktoren, war jedoch weiterhin erhöht. Vergleichbare Risikoschätzer wurden ebenfalls für Patienten nach bilateraler Orchiectomie ermittelt. Wie zuvor in der britischen Datenbankanalyse gezeigt, führte die Berücksichtigung zeitabhängiger Variablen zu einer weiteren Reduktion der ermittelten adjustierten Risiken. Patienten, die nach einer Antiandrogen-Monotherapie auf eine Therapie mit GnRH-Agonisten gewechselt hatten, wiesen das höchste Risiko für thromboembolische Ereignisse auf. Auf Basis rein pharmakologischer Erwägungen hätte man jedoch für die sogenannten Switcher ein vergleichbar hohes Risiko erwartet wie für Patienten, die direkt mit GnRH-Agonisten behandelt wurden. Das unerwartet hohe Risiko für Switcher lässt vermuten, dass Störfaktoren zur Schwere der Erkrankung eventuell nicht adäquat erfasst und berücksichtigt wurden. Auffällig ist zudem das reduzierte Risiko unter der Monotherapie mit Antiandrogenen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Auch wenn Antiandrogene den endogenen Testosterongehalt nicht auf Kastrationsniveau senken, sondern vorwiegend über eine Blockade der Androgenrezeptoren wirken, ist ein protektiver Effekt unter Antiandrogen-Monotherapie unwahrscheinlich. Dies deutet ebenfalls darauf hin, dass in der Studie einige Störfaktoren eventuell nicht adäquat berücksichtigt werden konnten und die ermittelten Risikoschätzer dadurch verzerrt sind.

Tabelle 4: Hazard Ratios (HR) venöser thromboembolischer Ereignisse in Abhängigkeit vom Therapieregime

Dargestellt sind die nicht adjustierten und adjustierten HR einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls (95 %-KI).

Quelle: modifiziert nach⁴

Therapie	HR (95 %-KI)		
	nicht adjustiert	adjustiert*	adjustiert**
Allgemeinbevölkerung (männlich)	1,00 [Referenz]	1,00 [Referenz]	1,00 [Referenz]
Antiandrogene	TBVT: 0,68 (0,46–1,01) LE: 0,76 (0,60–0,98)	TBVT: 0,63 (0,43–0,93) LE: 0,71 (0,55–0,91)	TBVT: 0,49 (0,33–0,74) LE: 0,58 (0,45–0,75)
GnRH-Agonisten	TBVT: 2,36 (2,07–2,70) LE: 1,98 (1,79–2,18)	TBVT: 1,92 (1,62–2,27) LE: 1,73 (1,53–1,95)	TBVT: 1,67 (1,40–1,98) LE: 1,61 (1,42–1,82)
bilaterale Orchiectomie	TBVT: 2,47 (1,81–3,38) LE: 2,01 (1,58–2,56)	TBVT: 1,96 (1,40–2,74) LE: 1,74 (1,34–2,24)	TBVT: 1,61 (1,15–2,28) LE: 1,59 (1,22–2,06)
Antiandrogene → GnRH-Agonisten (Switcher)	TBVT: 4,55 (3,23–6,41) LE: 3,67 (2,85–4,74)	TBVT: 4,05 (2,85–5,75) LE: 3,42 (2,63–4,43)	TBVT: 2,55 (1,76–3,70) LE: 2,50 (1,90–3,29)

CCI=Charlson-Komorbiditätsindex; TBVT=tiefe Beinvenenthrombose; LE=Lungenembolie; HR=Hazard Ratio; 95 %-KI=Konfidenzintervall

* Adjustierung unter Berücksichtigung folgender Patienteneigenschaften und Prozeduren: Familienstand, Bildungsgrad, CCI, frühere venöse thromboembolische Ereignisse, Metastasen (ja/nein), lokale Metastasen (ja/nein), Prostatakarzinom-bezogene Operationen, große Operationen innerhalb der letzten 60 Tage, TURP innerhalb der letzten 60 Tage

** Adjustierung unter Berücksichtigung der in Fußnote* gelisteten Variablen einschließlich der Variablen, die den Progress der Erkrankung approximieren: TURP, palliative Strahlentherapie, perkutane Nephrostomie

US-amerikanische Datenbankstudien – Ehdai et al. (2012) und Hu et al. (2012)

Studiendesign: Die beiden US-amerikanischen Datenbankstudien sind hinsichtlich ihres Studiendesigns vergleichbar. Beide Studien untersuchten das Risiko thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit Prostatakarzinom. Im Rahmen einer Sekundärdatenanalyse wurde das Risiko für Patienten unter ADT mit dem Risiko für Patienten ohne ADT verglichen. Unter Verwendung der SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results)-Medicare-Datenbank erfolgte die Identifikation der Studienpopulation; dabei handelte es sich um Männer über 65 Jahre mit nicht metastasiertem Prostatakarzinom. Die Studie von Hu et al. grenzte die Studienpopulation noch weiter ein und schloss zusätzlich Patienten mit unbekanntem Tumorstadium, thromboembolischen Ereignissen in der Vorgeschichte sowie initialer Chemotherapie (binnen sechs Monate nach Diagnosestellung) von der Studie aus. Die Patienten wurden in beiden Studien nach chirurgischer Orchiektomie bzw. unter aktueller Therapie mit GnRH-Agonisten als exponiert bezeichnet. Als gesichertes thromboembolisches Ereignis galt die Diagnosestellung eines arteriellen oder venösen Ereignisses nach ICD-9; die venösen Ereignisse umfassten tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenembolien. Ein Ereignis musste im Fall der Studie von Hu et al. zudem mittels einer zweiten Diagnosestellung oder einer assoziierten Prozedur gesichert werden. Die Auswertung der Daten erfolgte in beiden Studien mittels Cox-Regression unter Schätzung des Ereignisrisikos (Hazard) von exponierten und nicht exponierten Patienten. Demografische Daten und Risikofaktoren wie Begleiterkrankungen und Tumorstadium exponierter und nicht exponierter Patienten wurden über einen Zeitraum von zwölf Monaten vor Studieneintritt bestimmt und im Regressionsmodell berücksichtigt.

Studienergebnisse: Im Vergleich zu nicht exponierten Patienten waren die exponierten Patienten in beiden Studien im Durchschnitt älter, hatten ein niedrigeres Einkommen, litten verstärkt unter Begleiterkrankungen und wiesen vermehrt ein fortgeschrittenes Tumorstadium auf. Nach Berücksichtigung potenzieller Risikofaktoren ermittelte die Studie von Ehdai et al. ein 1,5-fach erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse unter ADT im Vergleich zu Patienten ohne ADT ($HR_{ADT} = 1,56$; 95%-KI: 1,50–1,61). Dieses Risiko repräsentiert hauptsächlich das Risiko unter aktueller Therapie mit GnRH-Agonisten, da nur bei zwei Prozent der exponierten Patienten eine chirurgische Orchiektomie erfolgte ($HR_{GnRH} = 1,54$; 95%-KI: 1,49–1,60 und $HR_{Orchiektomie} = 1,97$; 95%-KI: 1,72–2,26). Um die Risiken arterieller Ereignisse und venöser thromboembolischer Ereignisse separat zu ermitteln, wurden stratifizierte Analysen durchgeführt (Tabelle 5, Seite 13); die bestimmten Risiken waren für beide Ereignisse geringer als das zuvor ermittelte Gesamtrisiko. Die Studie von Hu et al. zeigte ebenfalls nur eine geringe Assoziation zwischen thromboembolischen Ereignissen und der Therapie mit GnRH-Agonisten (Tabelle 5, Seite 13).

Das Ausmaß der Assoziation ist in beiden Studien gering, während die Präzision der Risikoschätzer aufgrund der Größe der Studienpopulation hoch ist. Beide Studien ermitteln nur relativ geringe Risikoschätzer, die leicht durch nicht berücksichtigte Störfaktoren bedingt sein können und somit geringe Evidenz für einen kausalen Zusammenhang liefern.

Tabelle 5: Gegenüberstellung der US-amerikanischen Datenbankstudien

Dargestellt sind die adjustierten Daten unter Berücksichtigung verschiedener demografischer Daten und Risikofaktoren wie Alter, ethnische Herkunft, Wohnsitz, Familienstand, Einkommen, Tumorstadium, CCI, prävalente kardiovaskuläre Erkrankungen/Ereignisse.

Quelle: modifiziert nach^{5,6}

	Ehdaie et al. (2012)	Hu et al. (2012)
Studienzeitraum	1999–2005	1992–2007
Studienpopulation	Männer > 65 Jahre mit nicht metastasiertem Prostatakarzinom	
Größe der Population (n)	154.611	182.757
exponierte Patienten	38 %	50 %
thromboembolische Ereignisse (AE + VTE)	HR _{ADT} = 1,56; 95 %-KI: 1,50–1,61	nicht bestimmt
venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)	HR _{ADT} = 1,27; 95 %-KI: 1,21–1,32	HR _{GnRH} = 1,09; 95 %-KI: 1,04–1,15 HR _{Orchiektomie} = 1,21; 95 %-KI: 1,05–1,38
arterielle Ereignisse (AE)	HR _{ADT} = 1,18; 95 %-KI: 1,10–1,32	HR _{GnRH} = 1,15; 95 %-KI: 1,11–1,19 HR _{Orchiektomie} = 1,14; 95 %-KI: 1,03–1,26

ADT = Androgendeprivationstherapie; HR = Hazard Ratio; 95 %-KI = Konfidenzintervall

DISKUSSION DER STUDIENERGEBNISSE

Zur Ermittlung des Risikos thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit Prostatakarzinom nutzten alle Studien große Datenbanken, die auch die Bestimmung der Häufigkeit seltener Arzneimittelrisiken ermöglichen. Bei epidemiologischen Studien ist nur das Ausmaß der Assoziation zwischen Exposition und detektiertem Endpunkt bestimmbar; die Daten ermöglichen keine direkten Rückschlüsse auf kausale Zusammenhänge. Jede Assoziation kann durch nicht berücksichtigte Störfaktoren (confounder) verzerrt werden. Um den Einfluss potenzieller Störfaktoren zu berücksichtigen, wurde in den diskutierten Studien eine Adjustierung mittels Cox-Regression durchgeführt. Bei solchen Adjustierungen können jedoch nur dokumentierte Störfaktoren berücksichtigt werden. Verzerrungen durch unbekannte Störfaktoren (unmeasured confounder) können auch nachträglich nicht mehr adjustiert werden. Datenbanken liefern zwar verlässliche Informationen über Verschreibungen und Diagnosen, die nicht durch Erinnerungsfehler (recall bias) verzerrt sind, grundsätzlich fehlen in Datenbanken jedoch häufig detaillierte Angaben zu möglichen Störgrößen (missing data).

Stellt die zur Arzneimitteltherapie führende Erkrankung selbst einen Risikofaktor für das Ereignis dar, kann eine Therapie irrtümlich als Risiko für ein Ereignis angesehen werden, obwohl die Erkrankung die eigentliche Ursache ist (confounding by indication). Da maligne Erkrankungen selbst einen Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse darstellen, kann confounding by indication in keiner der vorgestellten Studien ausgeschlossen werden. Theoretisch sollten alle Therapien, die den physiologischen Testosteron Gehalt auf Kastrationsniveau zu senken vermögen, ein vergleichbares Risiko aufweisen. Es besteht in den bewerteten Studien jedoch ein auffälliger Zusammenhang zwischen der Höhe des jeweils beobachteten Risikos und dem Tumorstadium der exponierten Patienten. Zwar wurden in einigen Studien Variablen zum Tumorstadium erhoben und mit in die Adjustierung einbezogen, jedoch lässt sich nicht ausschließen, dass der Effekt des Erkrankungsgrades nur unzureichend adressiert werden konnte.

Die Evidenz hinsichtlich eines erhöhten Risikos für arterielle Ereignisse war in den hier bewerteten Studien gering. Lediglich die beiden US-amerikanischen Datenbankstudien konnten eine statistisch signifikante Risikoerhöhung nachweisen. Aufgrund der Größe der Studienpopulation besaßen die Effektschätzer eine hohe Präzision, das Ausmaß der Assoziation war jedoch in beiden Studien sehr gering. Ein tatsächlicher Zusammenhang zwischen der Einnahme von GnRH-Agonisten und dem Eintreten arterieller Ereignisse einschließlich der klinischen Relevanz dieser Ergebnisse ist fragwürdig.

Ein erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse wurde in vier der sieben Studien beobachtet; die untersuchten Endpunkte umfassten tiefe Beinvenenthrombosen sowie Lungenembolien. Die höchsten Risiken wurden in der britischen und der schwedischen Studie beobachtet, die ebenfalls Patienten mit Metastasen einschlossen.^{3,4} Ein geringeres Risiko wurde dagegen in den US-amerikanischen Studien detektiert.^{5,6} Im Besonderen die schwedische und die britische Datenbankstudie lassen vermuten, dass Tumorstadium und Metastasierung in den Regressionsmodellen eventuell nicht adäquat berücksichtigt werden konnten. Die ermittelten Risikodifferenzen zwischen den unterschiedlichen Theraperegimen innerhalb einzelner Studien bestärken diesen Verdacht.

Der Gesundheitszustand von exponierten und nicht exponierten Kohorten unterscheidet sich oft stark voneinander. Kann dieser Unterschied in der Analyse nicht adäquat berücksichtigt werden, führt dies zu Verzerrungen der Effektschätzer. Das Ausmaß der Verzerrung ist erwartungsgemäß höher in Studien, bei denen nicht an Prostatakrebs erkrankte Männer aus der Allgemeinbevölkerung als Vergleichspopulation dienen. Eine Restriktion der Studienpopulation auf Patienten mit Prostatakarzinom kann den Einfluss dieses Störfaktors reduzieren. Eine Verzerrung ist jedoch selbst dann nicht gänzlich auszuschließen, da der Grad der Erkrankung selbst die Initiierung einer Therapie bedingt. Selbst innerhalb der nicht exponierten Kohorte sind große gesundheitliche Unterschiede zu erwarten. Nicht exponierte Patienten ohne Metastasen befinden sich vermutlich vorwiegend in einem frühen Tumorstadium. Nicht exponierte Patienten mit Metastasen leiden dagegen möglicherweise schon an einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Die starken Unterschiede hinsichtlich des Gesundheitszustandes innerhalb der Vergleichspopulation sind wahrscheinlich die Ursache der unterschiedlichen Effektschätzer im Fall der britischen Datenbankstudie. Dort wurde ein erhöhtes VTE-Risiko unter ADT nur für Patienten ohne Metastasen beobachtet, während Patienten mit Metastasen kein erhöhtes Risiko aufwiesen. Der unterschiedliche Gesundheitszustand der Vergleichspopulation zwischen den Strata (Patienten mit Metastasen vs. Patienten ohne Metastasen) mag die unterschiedlichen ermittelten Risiken im Fall der stratifizierten Auswertung bedingen.

Das Prostatakarzinom weist meist einen langsamen Krankheitsverlauf auf. Die Verschlechterung des Gesundheitszustandes kann jedoch insbesondere bei langen Beobachtungszeiten zu einer weiteren Verzerrung der Ergebnisse führen (time-varying confounding). Sowohl in der britischen wie auch in der schwedischen Datenbankstudie führte die zusätzliche Berücksichtigung des Krankheitsverlaufs über die Zeit zu einer weiteren Reduktion der Effektschätzer. In der schwedischen Studie wiesen zudem sogenannte Switcher ein höheres VTE-Risiko auf als Patienten, die direkt mit GnRH-Agonisten therapiert wurden (Tabelle 4). Auf Basis rein pharmakologischer Erwägungen hätte man jedoch vergleichbare Risikoschätzer erwartet. Variablen hinsichtlich des allgemeinen Gesundheitszustandes und des Tumorstadiums sind bei den Switchern vermutlich nicht ausreichend berücksichtigt worden und führten so zu einer möglichen Überschätzung des VTE-Risikos in dieser Therapiegruppe. Zeitabhängige Variablen wurden in den beiden US-amerikanischen Studien nicht weiter berücksichtigt. Da beide Studien jedoch ausschließlich Karzinompatienten ohne Metastasen einschlossen, mag der mögliche Einfluss der Tumorprogression auf das ermittelte Risiko geringer ausgeprägt sein als in der britischen und der schwedischen Kohorten-

REFERENZEN

1. Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Berlin 2015
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Konsultationsfassung: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 4.0, 2016 AWMF Registernummer: 043/022OL; http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Prostatakarzinom_58.0.html (Zugriff am: 04.10.2017)
3. Klil-Drori AJ et al.: Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer and the Risk of Venous Thromboembolism. *Eur Urol.* 2016;70(1):56-61
4. O'Farrell S et al.: Risk of thromboembolic disease in men with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. *BJU international.* 2016;118(3):391-398
5. Ehdiaie B et al.: Androgen deprivation and thromboembolic events in men with prostate cancer. *Cancer.* 2012;118(13):3397-3406
6. Hu JC et al.: Androgen-deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer is associated with an increased risk of peripheral arterial disease and venous thromboembolism. *European urology.* 2012;61(6):1119-1128
7. Van Hemelrijck M et al.: Risk of thromboembolic diseases in men with prostate cancer: results from the population-based PCBaSe Sweden. *Lancet Oncol.* 2010;11(5):450-458
8. Krahn MD et al.: Health care costs for prostate cancer patients receiving androgen deprivation therapy: treatment and adverse events. *Curr Oncol.* 2014;21(3):e457-465
9. Ording AG et al.: Prostate cancer, comorbidity, and the risk of venous thromboembolism: A cohort study of 44,035 Danish prostate cancer patients, 1995-2011. *Cancer.* 2015;121:3692-3699
10. Ludwig WD, Schwabe U: Onkologika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2016.* Springer-Verlag GmbH, Berlin/Heidelberg 2016
11. Truß MC et al.: Adjuvante medikamentöse Therapie des Prostatakarzi-

studie. Insgesamt waren die detektierten Effektschätzer in beiden US-Studien gering und sind von ihrer klinischen Relevanz her folglich auch weniger aussagekräftig.

Unter Berücksichtigung aller Stärken und Schwächen der vorgestellten epidemiologischen Studien wird die Evidenz für einen tatsächlichen kausalen Zusammenhang zwischen thromboembolischen Ereignissen und der Einnahme von GnRH-Agonisten zum gegenwärtigen Zeitpunkt als gering eingestuft.

ENTSCHEIDUNG IM PRAC ZUM SIGNAL²⁰

Aus Sicht des PRAC ist die Evidenz für eine Assoziation zwischen thromboembolischen Ereignissen und der Einnahme von GnRH-Agonisten zum gegenwärtigen Zeitpunkt gering und rechtfertigt keine Aktualisierung der Produktinformationen.

Die in den bewerteten epidemiologischen Studien ermittelte Assoziation zwischen der Einnahme von GnRH-Agonisten und thromboembolischen Ereignissen kann nicht ausreichend von einem Zusammenhang zwischen der Erkrankung Prostatakarzinom als Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse und dem daraus resultierenden confounding by indication abgegrenzt werden. Dadurch ist eine Verzerrung der Studienergebnisse durch den Schweregrad der Erkrankung, der die Auswahl der Therapie bestimmt, möglich.

Der PRAC empfahl daher, dass die Zulassungsinhaber von GnRH-Agonist-haltigen Arzneimitteln die Assoziation zwischen thromboembolischen Ereignissen und der Therapie mit GnRH-Agonisten bei Patienten mit Prostatakarzinom weiterhin im Rahmen ihrer routinemäßigen Sicherheitsüberwachung beobachten sollen.

FAZIT

Vier von sieben epidemiologischen Studien weisen auf ein unter Umständen erhöhtes Risiko von venösen thromboembolischen Ereignissen unter der Therapie mit GnRH-Agonisten hin. Das Ausmaß der Assoziation war insgesamt gering und die Untersuchungen waren anfällig für Störfaktoren.

Die bewerteten epidemiologischen Studien weisen aus Sicht des PRAC eine zu geringe Evidenz auf, um zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine Aktualisierung der Produktinformationen zu rechtfertigen.

noms. In: Merseburger AS et al. (Hrsg.): *Pharmakotherapie in der Urologie.* Springer-Verlag GmbH, Berlin/Heidelberg 2005

12. Schmelz HU et al. (Hrsg.): *Facharztwissen Urologie.* Springer, Berlin 2014

13. Haas S (Hrsg.): *Prävention von Thrombosen und Embolien in der Inneren Medizin.* Springer-Verlag GmbH, Berlin/Heidelberg 2005

14. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) – Ständige Kommission Leitlinien: S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), 2. Auflage 2015, AWMF

Registernummer: 003/001; www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/003-001.html (Zugriff am 05.10.2017)

15. Winkler UH: Effects of androgens on haemostasis. *Maturitas.* 1996;24:147-155

16. Ziaran S et al.: Patients with prostate cancer treated by ADT have significantly higher fibrinogenemia than healthy control. *World J Urol.* 2013;31:289-292

17. Kaur H et al.: Effects of androgen-deprivation therapy on hypercoagulability in prostate cancer patients: A prospective, longitudinal study. *Can Urol Assoc J.* 2017;11:33-38

18. Martinez C et al.: Testosterone treatment and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ.* 2016;355:i5968

19. EMA: Testosterone Article-31 referral of testosterone-containing medicines (EMA/706140/2014); www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Testosterone-containing_medicines/human_referral_prac_000037.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f (Zugriff am 25.10.2017)

20. European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool (EPITT) reference number 19084 (EMA/PRAC/616081/2017)

// Colchicin – gut informieren, vorsichtig dosieren //

C. DIESINGER

J. SCHRIEVER

(BfArM)

Colchicin war bisher in Deutschland ausschließlich für die Therapie des akuten Gichtanfalls zugelassen. Kürzlich erhielt ein weiteres colchicinhaltiges Arzneimittel mit zusätzlichen Indikationen auch in Deutschland die Marktzulassung. Colchicin weist bei geringer therapeutischer Breite eine hohe Toxizität auf; es kann daher schnell zu Überdosierungen kommen. Auf Grundlage neuerer Daten wurden die Dosierungsempfehlungen für Colchicin im Sinne einer Reduzierung der therapeutischen Dosis in den Leitlinien geändert. Weiterhin wurden aufgrund der Meldung einer Überdosierung mit Todesfolge im Jahr 2017 vom BfArM regulatorische Maßnahmen ergriffen.

Dieser Artikel fasst den aktuellen Wissensstand zu Colchicin insbesondere hinsichtlich der Dosierung und den Risiken der Überdosierung zusammen.

Colchicin ist ein toxisches Alkaloid der Herbstzeitlosen (*Colchicum autumnale*; Abbildungen 1 und 2). Es wird vorwiegend zur Therapie des akuten Gichtanfalls angewendet, aber auch zur Gichtprophylaxe und zur Behandlung des familiären Mittelmeerfiebers (FMF). Colchicin wirkt über verschiedene Mechanismen antiinflammatorisch. Es ist ein Mitosegift und wirkt daher besonders auf Gewebszellen mit hoher Proliferationsrate wie Granulozyten, Zellen der Schleimhaut des Gastrointestinaltrakts sowie des Knochenmarks.

Im Jahr 2015 umfasste sein Verordnungsvolumen zulasten der gesetzlichen Krankenversicherungen 5,6 Millionen definierte Tagesdosen.¹

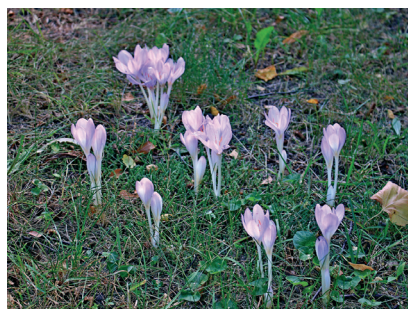


Abbildung 1:
Herbstzeitlose
(*Colchicum autumnale*)

Quelle: Frank Liebig

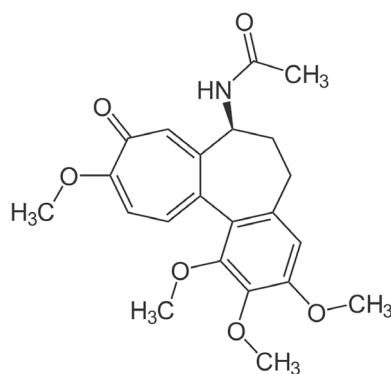


Abbildung 2:
Strukturformel Colchicin

In Deutschland waren bisher, neben einigen homöopathischen Zubereitungen, zwei colchicinhaltige Zulassungen mit Trockenextrakten aus frischen Herbstzeitlosenblüten oder Herbstzeitlosensamen verfügbar, Colchysat®Bürger (Flüssigkeit) und Colchicum dispert® (Tabletten). Wie bei Pflanzenextrakten üblich, werden diese Zubereitungen aus Colchicum auf einen bestimmten Gehalt an Gesamtalkaloiden eingestellt (0,5 mg Gesamtalkaloide, berechnet als Colchicin pro ml bzw. Tablette). Zu den Gesamtalkaloiden kommen also wechselnde Mengen an anderen in der Pflanze enthaltenen Stoffen hinzu.

Colchicum dispert® und Colchysat®Bürger sind ausschließlich zur Behandlung des akuten Gichtanfalls zugelassen. Dennoch werden diese Arzneimittel auch Off-Label zur Prophylaxe eines Gichtanfalls über längere Zeiträume und zur Behandlung des FMF angewendet. Während es in Deutschland bisher für diese Indikationen keine zugelassenen colchicinhaltigen Arzneimittel gab, sind Präparate mit diesem Wirkstoff in anderen europäischen Ländern wie den Niederlanden, Frankreich

und Großbritannien bereits länger dafür zugelassen. Allerdings wurde in Deutschland im November 2017 ein weiteres colchicinhaltiges Arzneimittel (Colchicin Tiofarma® Tabletten) über ein Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (Mutual Recognition Procedure) zugelassen; die Vermarktung ist für das zweite Quartal 2018 vorgesehen. Colchicin Tiofarma® Tabletten enthalten den chemisch definierten Wirkstoff Colchicin² und sind in zwei Wirkstärken verfügbar (0,5 mg; 1 mg). Neben der Behandlung des akuten Gichtanfalls ist dieses Arzneimittel auch für die Prävention eines Gichtanfalls bei Einleitung einer harnsäuresenkenden Therapie zugelassen; für beide Indikationen aber nur, wenn nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) kontraindiziert sind oder nicht vertragen werden. Eine weitere, für Deutschland neue Indikation ist die Behandlung des FMF bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten zur Prävention von Fieberschüben und mit dieser Erkrankung einhergehenden Amyloidosen.

WIRKMECHANISMUS UND METABOLISMUS

Colchicin ist ein Wirkstoff gegen Gicht mit entzündungshemmenden Eigenschaften, beeinflusst jedoch nicht den Harnsäuremetabolismus. Es wirkt auf vielfältige Weise über eine Herabregulierung verschiedener proinflammatorischer Abläufe und eine Erhöhung antiinflammatorischer Mediatoren. Die genauen Wirkmechanismen sind jedoch nicht bekannt.³ Unter anderem bindet Colchicin an das Protein Tubulin, den Hauptbestandteil des Zytoskeletts, und vermindert die Ausbildung von Mikrotubuli. Dadurch wird z. B. die Ausbildung des Spindelfaserapparates während der Mitose und damit die Zellteilung unterbunden. Mikrotubuli sind aber auch in entscheidender Weise an der Chemotaxis und Phagozytose neutrophiler Granulozyten beteiligt. Es wird angenommen, dass Colchicin hemmend auf die in den Gichtherd einwandernden Granulozyten wirkt. Diese phagozytieren normalerweise die bei der Gicht gebildeten Harnsäurekristalle und setzen dabei verschiedene proinflammatorische Stoffe frei, die zu einer schmerzhaften Entzündung führen.

Colchicin wird bei oraler Einnahme als Lösung zu etwa 47 Prozent und als Tablette zu etwa 37 Prozent aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Es unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf und wird primär in Leber und Galle metabolisiert und über die Fäzes ausgeschieden. Zudem erfolgt eine Ausscheidung zu etwa 10–20 Prozent unverändert über die Nieren.

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Studien zeigen, dass die Wirkung von Colchicin nicht mit der Plasmakonzentration, sondern mit der Konzentration in den Leukozyten zusammenhängt. Die Wirkung setzt ca. zwölf Stunden nach oraler Einnahme ein und erreicht ein Maximum erst nach etwa ein bis zwei Tagen. Diese Wirkungsverzögerung ist durch eine verlangsamte Aufnahme von Colchicin durch die Leukozyten zu erklären. Die maximale Plasmakonzentration wird bereits nach ca. einer Stunde, dagegen die maximale Konzentration in den Leukozyten erst nach etwa 48 Stunden erreicht.³ Nach Beendigung der Therapie dauert die Wirkung etwa 24–48 Stunden an, während die Plasmakonzentration mit einer Eliminationshalbwertszeit von 4,4–16 Stunden rasch abnimmt. Bei Vergiftungen kann die Eliminationshalbwertszeit hingegen 11–32 Stunden erreichen.⁴

INDIKATIONEN UND NEUE DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN

Akute Gicht

Die Gicht ist eine der häufigsten entzündlichen Gelenkerkrankungen, deren Vorkommen weltweit eine steigende Tendenz aufweist. Sie tritt oft zusammen mit anderen Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Adipositas und arterieller Hypertonie auf und ist mit einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos verbunden. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Verursacht werden die Gelenkentzündungen durch einen erhöhten Harnsäurespiegel (Hyperurikämie) ab 6,8 mg/dl (>408 µmol/l).⁵ Ab dieser Konzentra-

tion kann die gelöste Harnsäure auskristallisieren. Sie lagert sich meist in den Gelenken, aber auch in anderen Geweben ab und kann Ansammlungen von Kristallen (Tophi), z. B. in der Haut, bilden. Da die Kristalle vom Immunsystem als fremd erkannt werden, wird eine inflammatorische Kaskade in Gang gesetzt und es kommt damit zu einem akuten Gichtanfall.

Einer primären Hyperurikämie liegt meist eine spezifische Ausscheidungsschwäche der Niere für Harnsäure und gleichzeitig eine erhöhte Purinzufuhr über die Nahrung zugrunde.

Seltener ist ein angeborener Enzymdefekt die Ursache, der zu einer endogenen Überproduktion von Harnsäure führt (z. B. Lesch-Nyhan-Syndrom).

Bei sekundärer Hyperurikämie liegt die Ursache nicht im Purinstoffwechsel, sondern der vermehrte Harnsäureanfall resultiert aus erhöhtem Zellabbau, wie bei bestimmten Formen der Leukämie oder bei hämolytischer Anämie. Auch allgemeine Funktionsstörungen der Niere (z. B. Niereninsuffizienz), Tumore oder bestimmte Arzneimittel können ursächlich sein.

Besonders nach purinreichen Mahlzeiten oder Alkoholkonsum, aber auch nach einer Diät oder zu Beginn einer harnsäuresenkenden Therapie mit Allopurinol, Febuxostat o. ä. kann es zu starken Schwankungen des Harnsäurespiegels kommen, die dann einen akuten Gichtanfall auslösen können.⁶ Zu den nicht pharmakotherapeutischen Maßnahmen zur Behandlung zählen Gewichtsreduktion sowie die Anpassung der Ernährung und des Lebensstils.⁷

Zur pharmakologischen Behandlung eines akuten Gichtanfalls wird in europäischen und deutschen Leitlinien neben nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) oder intraartikulärer Glukokortikoidinjektion als gleichwertige Alternative Colchicin mit Hinweis auf eine empfohlene niedrige Dosierung zur Therapie vorgeschlagen.^{5,8} In einer anderen deutschen Leitlinie wird Colchicin empfohlen, wenn NSAR und Cortison kontraindiziert sind.⁹

Aktuelle Daten legen nahe, dass Colchicin in einer niedrigeren Dosierung als der bisher zur Therapie des akuten Gichtanfalls angewendeten eine gleichwertige Wirkung bei besserem Sicherheitsprofil aufweist. Nach dem bisherigen Behandlungsstandard eines akuten Gichtanfalls sollte nach einer Anfangsdosis von 1 mg Colchicin alle ein bis zwei Stunden bis zum Abklingen der Symptome 0,5 mg Colchicin, jedoch nur bis zu einer Höchstdosis von 8 mg, eingenommen werden. Die Behandlung sollte nach diesem Schema maximal sechs Stunden durchgeführt werden.

In der placebokontrollierten, randomisierten AGREE-Studie¹⁰ konnte jedoch gezeigt werden, dass eine Dosierung von zweimal 0,6 mg Colchicin (Anflutdosis) und weiteren 0,6 mg nach einer Stunde (insgesamt 1,8 mg) hinsichtlich Wirksamkeit dem Schema mit hochdosiertem Colchicin (insgesamt 4,8 mg) gleichwertig gewesen war, aber unter dem Schema mit niedrig dosiertem Colchicin weniger schwere Nebenwirkungen aufgetreten waren.

Die Empfehlungen der Leitlinien für die Gichtbehandlung der European League Against Rheumatism (EULAR)⁸ und der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)⁵ wurden unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse im Jahr 2016 überarbeitet. Für die Behandlung des akuten Gichtanfalls wird in der Leitlinie der DGRh eine Dosierung von ein- bis dreimal täglich 0,5 mg Colchicin empfohlen, in der EULAR-Leitlinie innerhalb der ersten zwölf Stunden nach Beginn des Gichtanfalls 1 mg, gefolgt von 0,5 mg am ersten Tag und/oder ein NSAR¹¹ oder ein orales oder intraartikuläres Kortikosteroid. Die unterschiedlichen Stärkeempfehlungen in den Leitlinien gegenüber der AGREE-Studie (0,5 mg vs. 0,6 mg) sind dadurch zu erklären, dass diese Studie mit einem in den USA zugelassenen 0,6 mg synthetischen Colchicin in Form einer Filmtablette (Colcrys®, Zulassungsinhaber URL Pharma) durchgeführt wurde. In Europa dagegen ist bisher nur die Stärke von 0,5 mg Colchicin erhältlich.

In der Leitlinie der EULAR wird zusätzlich vor der Erhöhung der Plasmakonzentration von Colchicin durch Arzneimittelinteraktionen, besonders bei gleichzeitiger Anwendung von P-Glykoprotein- und CYP3A4-Hemmern, und dem möglichen Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen gewarnt.¹² Die Dosierung von Colchicin richtet sich zudem nach den vorhandenen Komorbiditäten; insbesondere eine eingeschränkte Nierenfunktion sollte berücksichtigt werden. Die Anwendung bei schweren Nierenfunktionsstörungen sollte aufgrund der verringerten Colchicin-Clearance¹³ vermieden werden. Der Einsatz von Colchicin ist daher bei älteren Patienten limitiert.⁵

Für die in Deutschland bisher zugelassenen Arzneimittel sind Dosierungen von maximal 8 mg in 24 Stunden und 12 mg pro gesamtem Gichtanfall (Pflanzenextrakt in Colchicum dispert®, Colchysat®Bürger) angegeben. Dabei muss beachtet werden, dass es sich bei dem Wirkstoff nicht um reines Colchicin handelt, sondern um ein Gemisch aus verschiedenen Alkaloiden und anderen Pflanzenteilen (siehe oben). Eine Vergleichbarkeit mit dem chemisch definierten Wirkstoff Colchicin ist daher nur eingeschränkt möglich.

Bei dem kürzlich zugelassenen Colchicin Tiofarma® wird zur Therapie des akuten Gichtanfalls, wenn NSAR kontraindiziert sind oder nicht vertragen werden, die an die neueren Vorgaben angepasste Dosierung mit maximal 2,5 mg Colchicin in 24 Stunden angegeben (2–3×0,5 mg; gegebenenfalls eine Anfangsdosis von 1 mg). Die Dosis von 6 mg pro gesamtem Gichtanfall sollte nicht überschritten werden. Die Therapie sollte beendet werden, wenn der akute Anfall abgeklungen ist oder gastrointestinale Symptome auftreten. Nach Beendigung des Behandlungszyklus sollte mindestens drei Tage lang kein neuer Zyklus begonnen werden.

Prävention eines Gichtanfalls bei harnsäuresenkender Therapie

Bei gesicherter Gicht, bereits vorliegenden Harnsäureablagerungen in Form von Tophi oder einer Nierensteinanamnese sollte eine harnsäuresenkende Therapie eingeleitet werden. Dazu stehen verschiedene harnsäuresenkende Wirkstoffe zur Verfügung (z. B. Allopurinol, Febuxostat, Benzbromaron, Probenecid). Zu Beginn einer solchen Therapie können durch die Mobilisation des entsprechenden Harnsäurepools im Körper und dadurch entstehende Schwankungen des Serumharnsäurespiegels Gichtanfälle ausgelöst werden.

Zur Vermeidung dessen kann in den ersten Monaten der harnsäuresenkenden Behandlung eine Gichtanfallsprophylaxe durchgeführt werden; dazu werden Colchicin oder NSAR in niedriger Dosierung empfohlen.¹⁴

Das in Deutschland neu zugelassene colchicinhaltige Arzneimittel Tiofarma® ist zur Prävention des Gichtanfalls bei harnsäuresenkender Therapie indiziert, aber nur, wenn NSAR kontraindiziert sind oder nicht vertragen werden. Es soll in einer Dosis von 0,5 bis 1 mg täglich angewendet werden.

Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)

FMF gehört zu den genetisch bedingten periodischen Fiebersyndromen. Es ist eine autoinflammatorische Erkrankung, von der am häufigsten Populationen des südöstlichen Mittelmeerraums betroffen sind. Sie ist meist gekennzeichnet durch rezidivierende Fieberschübe in z. T. sehr kurzen Abständen in Abwesenheit mikrobieller Auslöser bei stark erhöhten Entzündungszeichen (z. B. C-reaktives Protein). Begleitend treten Entzündungen der serösen Häute auf, wie Peritonitis, Pleuritis, Perikarditis, Synovitis/Arthritis, die mit Schmerzen im Abdomen, Thorax sowie in Muskeln und Gelenken verbunden sind. Die Prognose ist abhängig von der Entwicklung einer Amyloidose, der schwerwiegendsten Komplikation

des FMF, und eines daraus folgenden möglichen nephrotischen Syndroms bzw. einer Urämie.^{15, 16} Daher wird gemäß der EULAR-Leitlinie zu einem Therapiebeginn mit Colchicin geraten, sobald eine Diagnose gestellt worden ist.¹⁴ Die Leitlinie empfiehlt, zur Diagnosestellung und Therapie entsprechende Zentren mit in der Therapie von FMF erfahrenen Ärzten aufzusuchen.

Dosierungsempfehlungen für den Beginn der Therapie mit Colchicin Tiofarma® sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Empfohlene Dosierung bei FMF (Colchicin Tiofarma®)¹⁷

Kinder <5 Jahre	≤0,5 mg/d
Kinder 5–10 Jahre	0,5–1,0 mg/d
Kinder > 10 Jahre und Erwachsene	1,0–1,5 mg/d

Bei Kindern sollte die FMF-Therapie nur unter Aufsicht eines Facharztes mit ausreichenden Kenntnissen und Erfahrungen angewendet werden.

Bei vorbestehender Amyloidose oder größerer Krankheitsaktivität können höhere Dosen gegeben werden.¹⁴ Die Dosissteigerung sollte sehr vorsichtig in 0,5-mg-Schritten erfolgen und die Patienten müssen dabei sorgfältig auf Nebenwirkungen überwacht werden. Die Dosis kann bei Kindern bis zu 2 mg und bei Erwachsenen bis zu 3 mg bzw. der maximal vertragenen Dosis erhöht werden.

Die regelmäßige Behandlung mit Colchicin ist ein Grundstein der FMF-Therapie zur Reduzierung der Fieberschübe und vor allem zur Prävention einer Amyloidose und damit einhergehendem Nierenversagen und vorzeitigem Tod. Dennoch scheint es eine mangelnde Compliance bei betroffenen Patienten zu geben, z. T. auch aus Angst vor Nebenwirkungen. Die hohe Toxizität aufgrund des engen therapeutischen Bereiches sollte dennoch ausreichend kommuniziert und die verschiedenen Ursachen für einen Anstieg der Colchicinkonzentration im Körper, wie z. B. veränderte Leber- oder Nierenfunktion, angemessen überwacht werden.¹⁴ Weitere Informationen zum FMF finden sich im Internet unter www.orpha.net und im Deutschen Ärzteblatt.¹⁵

GERINGE THERAPEUTISCHE BREITE, INTOXIKATIONEN

Colchicin ist ein Mitosegift und besitzt nur eine geringe therapeutische Breite.

Die Dosisangaben zur Toxizität in Tabelle 2 sind unter dem Aspekt zu betrachten, dass eindeutige Grenzen zwischen nicht toxischen, toxischen und letalen Dosen schwer zu ziehen sind. Bei akuter Aufnahme von über 0,5 mg/kg Körpergewicht (KGW) wurde über eine hohe Mortalitätsrate berichtet.^{4, 18, 19} Die toxische Dosis variiert u. a. in Abhängigkeit von anderen zusätzlichen Bedingungen wie Komorbiditäten und interagierenden Substanzen sowie dem Körpergewicht.

Tabelle 2: Anhaltspunkte zu toxischen Dosen/kg KGW für Colchicin⁴

<0,5 mg/kg	Symptome des Gastrointestinaltrakts und Blutgerinnungsstörungen
0,5 bis 0,8 mg/kg	Knochenmarksdepression und 10 % Mortalität
≥0,8 mg/kg	akute Aufnahme führte zum Tod

Die niedrigsten letalen Dosen bei oraler Colchicidingabe lagen bisher bei 7–26 mg.⁴ Akute Vergiftungen wurden nach Einnahme von ca. 20 mg Colchicin (hier Gesamtalkaloide aus Herbstzeitlosentrockenextrakt berechnet als Colchicin; 40 überzogene Tabletten Colchicum-Dispert®) beim Erwachsenen und

ca. 5 mg Colchicin (10 überzogene Tabletten Colchicum-Dispert®) beim Kind beobachtet. Chronische Vergiftungen können bei Gichtpatienten nach wiederholter Einnahme einer Gesamtdosis von 10 mg oder mehr innerhalb von wenigen Tagen auftreten.²⁰

Überdosierungen von Colchicin können auch durch Nichtbeachtung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, Lebensmitteln oder zugrunde liegenden anderen Erkrankungen entstehen.

Wichtig sind in diesem Zusammenhang Mittel, die Hemmer des Enzyms CYP3A4 und des Transportproteins P-Glykoprotein (P-gp) sind. Colchicin ist ein Substrat von CYP3A4 und P-gp. Wird die Metabolisierung von Colchicin durch gleichzeitige Anwendung von CYP3A4- und/oder P-gp-Hemmern verlangsamt, kommt es zu einer erhöhten Exposition gegenüber Colchicin. Dies kann zu erhöhter Toxizität, auch mit letalem Ausgang, führen. So sind im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Einnahme von Colchicin und Clarithromycin, einem potenten CYP3A4-Hemmer, bei Patienten mit Niereninsuffizienz Todesfälle beschrieben worden.²¹

Bei einer Untersuchung von sieben Interaktionsstudien wurde gezeigt, dass bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4- und/oder P-gp-Hemmern mit Colchicin, abhängig von den einzelnen untersuchten Wirkstoffen und der Stärke der CYP3A4- und/oder P-gp-Hemmung, unterschiedliche und z. T. erhebliche Dosisreduzierungen für Colchicin erforderlich wären (33–66 % bei akuter Gicht; 50–75 % bei Gichtprophylaxe).¹²

Tabelle 3: Beispiele für CYP3A4- und/oder P-gp-Hemmer

Arzneigruppen, sonstige Substanzen	Beispiele
Makrolidantibiotika	Clarithromycin ^{*+} Erythromycin ^{*+} Telithromycin ^{*+}
Antimykotika	Fluconazol ⁺ Itraconazol ^{*+} Ketoconazol ^{*+} Voriconazol ^{*+}
HIV-Protease-Inhibitoren	Ritonavir ^{*+} Atazanavir [*] Indinavir ^{*+} Nelfinavir ⁺ Saquinavir ⁺
Calciumkanalblocker	Verapamil ^{*+} Diltiazem [*]
diverse	Aprepitant ⁺ (Antiemetikum)
	Ciclosporin (Immunsuppressivum) [*]
	Chinidin [*]
Nahrungsmittel	Grapefruitsaft ^{*+}

*Colchicin Tiofarma®; +Colchicum Dispert®

Außerdem können Substanzen wie Cimetidin und Tolbutamid den Metabolismus von Colchicin herabsetzen und damit dessen Blutplasmaspiegel ebenfalls erhöhen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Statinen, Fibraten, Ciclosporin oder Digoxin ist das Risiko für Myopathien (Rhabdomyolysen) erhöht.¹⁷

Vorbestehende Erkrankungen (z. B. eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion) können die Metabolisierung verlangsamen und dadurch zu einem toxischen Colchicinspiegel führen. Bei schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist Colchicin daher kontraindiziert.

Nebenwirkungen und toxische Symptome treten zunächst an Organen und Geweben mit hoher Proliferationsrate auf (z. B. Gastrointestinaltrakt, Knochenmark). Klinische Symptome beinhalten Bauchkrämpfe und Durchfall. Die Einnahme von höheren Dosen führt normalerweise zu schwerwiegenden gastrointestinalen Symptomen. Es können schwere, lang andauernde hämorrhagische Enteritiden mit Übelkeit und Erbrechen, Tenesmen, Koliken und Durchfällen auftreten sowie Multiorgan- und Herz-Kreislauf-Versagen mit tödlichem Ausgang innerhalb von 24 bis 72 Stunden. Wird die akute Vergiftung überlebt, so kann es zu einer Rebound-Leukozytose und einer eventuell persistierenden Alopezie kommen.²⁰

Der Schweregrad unerwünschter oder toxischer Wirkungen scheint proportional zur Dosis und Dauer der Einnahme zu steigen. Es können auch Dosen, die nicht die Tageshöchstdosis überschreiten, zu schweren Symptomen führen, wenn sie über einen längeren Zeitraum eingenommen werden.²²

Sobald Vergiftungserscheinungen auftreten, sollte das Arzneimittel abgesetzt werden. Dies gilt auch beim Auftreten von Symptomen, die auf eine Störung des Blutbildes hinweisen. Es sollte in diesem Fall eine komplette Blutuntersuchung gemacht werden, um eine Knochenmarksdepression auszuschließen. Ein Antidot ist nicht vorhanden.¹

MELDUNGEN BEIM GIFTINFORMATIONSZENTRUM ERFURT

In einer Zusammenfassung aus dem Jahr 2016 berichtete das Giftinformationszentrum Erfurt über eine relativ konstante Anzahl von Arzneimittelintoxikationen im Zusammenhang mit colchicinhaltenen Arzneimitteln zwischen 1994 und 2015, im Gegensatz zu einer steigenden Anzahl der Meldungen im Zusammenhang mit der Pflanze *Colchicum autumnalis*. In dem genannten Zeitraum wurde in 155 Fällen über eine gesicherte Colchicinexposition berichtet, davon waren in 71 Fällen colchicinhaltige Arzneimittel betroffen.²²

MELDUNGEN AN DAS BFARM UND REGULATORISCHE MASSNAHMEN

Aufgrund einer Fallmeldung durch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)²³ zu einer Überdosierung mit Todesfolge wurde im Februar 2017 vom BfArM als regulatorische Maßnahme ein Stufenplanverfahren eingeleitet. Daraufhin wurde für das Arzneimittel Colchysat®Bürger die Packungsgröße 100 ml vom Markt genommen.²⁴

Ein Patient mit akutem Gichtanfall hatte den Deckel einer Flasche der flüssigen Zubereitung Colchysat®Bürger entfernt und eine halbe Flasche (ca. 50 ml, entspricht ca. 50 mg Gesamtalkaloide, berechnet als Colchicin) und damit eine starke Überdosis zu sich genommen. Er verstarb etwa 50 Stunden später.

Die Überprüfung aller Fallmeldungen in der UAW-Datenbank des BfArM zu in Deutschland zugelassenen colchicinhaltenen Arzneimitteln ergab weitere Fälle von Überdosierungen mit suizidalem oder akzidentellem Hintergrund mit teils tödlichem Ausgang. Aufgrund dessen werden derzeit die Produktinformationen und weitere risikominimierende Maßnahmen für die bisher in Deutschland zugelassenen Arzneimittel überprüft.

REFERENZEN

1. Mühlbauer B et al.: Gichtmittel. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2016. 481-484. Springer-Verlag GmbH, Berlin/Heidelberg 2016
2. Ph Eur monograph 0758
3. Dalbeth N et al.: Mechanism of Action of Colchicine in the Treatment of Gout. Clin Ther. 2014;36(10):1465-1479
4. Finkelstein Y et al.: Colchicine poisoning: the dark side of an ancient Drug. Clin Toxicol (Phila). 2010;48(5):407-414
5. Kiltz U et al.: S2e-Leitlinie Gichtarthritis (fachärztlich) – Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh). AWMF-Leitlinien Register Nummer: 060/005, Stand: 30.04.2016; www.awmf.org/leitlinien/detail/II/060-005.html
6. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM): DEGAM Patienteninformation Gicht; www.degam.de/patienteninformationen.html (abgerufen am 13.11.2017)
7. Deutsche Gesellschaft für Ernährung: Presseinformation: Essen und Trinken bei Gicht. 09.09.2014; www.dge.de/presse/pm/essen-und-trinken-bei-gicht/
8. Richette P et al.: 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis.2016;0:1-14. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209707
9. DEGAM, Engel B et al.: Akute Gicht in der hausärztlichen Versorgung. Stand: 09/2013 AWMF-Registernr. 053/032b.; www.degam.de/degam-leitlinien-379.html
10. Terkeltaub RA et al.: High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. Arthritis Rheum. 2010;62(4):1060-1068
11. siehe Referenz 8
12. Terkeltaub RA et al.: Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. Arthritis Rheum. 2011;63(8):2226-2237

In der UAW-Datenbank des BfArM sind für den Zeitraum seit 1986 106 Fälle mit Nebenwirkungen aus der Literatur und der Spontanberichterstattung im Zusammenhang mit Colchicin dokumentiert (Stand vom 27.10.2017). Davon sind in 43 Fällen gastrointestinale Symptome, wie z. B. Erbrechen oder Durchfall, gemeldet worden, die erste Anzeichen einer Überdosierung sein können.

19 der 106 gesamten Fälle beinhalten Meldungen zu den Suchbegriffen „Überdosierungen“, „Medikationsfehler“, „versehentliche Einnahme“, „Selbstmordversuche“ und „Todesfälle“.

Bei diesen 19 Fällen handelte es sich in fünf Fällen um versehentliche Überdosierungen (davon waren fünf Todesfälle), in neun Fällen um Überdosierungen in suizidaler Absicht (zwei Todesfälle); in zwei Fällen wurde eine gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin gemeldet (ein Todesfall); in einem Fall wurde das Arzneimittel in unbekannter Dosierung über einen Zeitraum von zehn Monaten eingenommen (Todesfall); in einem Fall trat eine Intoxikation trotz niedriger Dosis wahrscheinlich aufgrund von Nierenversagen ein (Todesfall); in einem Fall mit der zusätzlichen Angabe „ausgedehnte Polymedikation“ ist ein ursächlicher Zusammenhang mit dem colchicinhaltigen Arzneimittel schwer einschätzbar (Todesfall). Insgesamt waren elf Todesfälle gemeldet worden.

Betroffen sind sowohl die flüssige Darreichungsform (vier Fälle) als auch Tabletten (zehn Fälle); in den übrigen Fällen wurden keine Angaben zur Darreichungsform gemacht.

Die Indikationen, für die die Arzneimittel den Patienten verschrieben worden waren, wurden in zehn der 19 Fälle nicht berichtet. In drei Fällen war das Arzneimittel für den „akuten Gichtanfall“ verschrieben worden, also die in Deutschland bisher einzige zugelassene Indikation, in einem Fall für den chronischen Gebrauch über einen längeren Zeitraum, in fünf Fällen zur Therapie des FMF. In drei Fällen waren Kinder unter 18 Jahren betroffen, für die die bisher in Deutschland zugelassenen Arzneimittel kontraindiziert sind.

In den gemeldeten Fällen, in denen Colchicin zur FMF-Therapie genommen wurde, waren teils in suizidaler Absicht, aber auch versehentlich Überdosen eingenommen worden. Es waren davon einige jüngere Patienten betroffen; fünf Patienten waren zwischen zwölf und 23 Jahre alt. Beim FMF kann es, neben anderen Symptomen, zu starken Bauchschmerzen kommen. Möglicherweise versuchen manche Patienten durch unkontrollierte Erhöhung der Colchicindosierung die Schmerzen zu bekämpfen. Es handelt sich bei Colchicin jedoch nicht um ein Schmerzmittel; die entzündungshemmende Wirkung ist begrenzt und eine toxische Dosis ist schnell erreicht. Starke Bauchschmerzen können sowohl ein Symptom der Erkrankung als auch eine Nebenwirkung von Colchicin sein. Entsteht keine Linderung, werden möglicherweise, wie in einem der Fälle, noch weitere Arzneimittel eingenommen, die dann auch noch zu Arzneimittelinteraktionen führen können.

Ein Fallbericht aus der Literatur beschreibt eine Patientin mit einer Vergiftung durch Colchicin trotz der relativ niedrigen und normalerweise nicht tödlichen eingenommenen Dosis von 0,28 mg/kg. In dem Fall könnte das verringerte Flüssigkeitsvolumen durch die gastrointestinalen Nebenwirkungen von Colchicin und die gleichzeitige Einnahme eines NSAR zu einem Nierenversagen beigetragen haben, das wiederum die Toxizität von Colchicin erhöht haben kann.²⁵

THERAPIE DER AKUTEN INTOXIKATION

Die Therapie einer Colchicinintoxikation sollte so schnell wie möglich begonnen werden, auch wenn noch keine Symptome aufgetreten sind. Bei akuter Vergiftung kann eine schnelle Eliminierung des Toxins innerhalb einer Stunde nach der Einnahme über eine Magenspülung und die Gabe von Aktivkohle entscheidend sein. Anschließend erfolgt eine symptomatische Therapie¹⁷ unter Kontrolle der Atmung,

13. Wason S et al.: Single-dose, open-label study of the differences in pharmacokinetics of colchicine in subjects with renal impairment, including end-stage renal disease. *Clin Drug Investig.* 2014;34(12):845-855
14. Ozen S et al.: EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(4):644-651; <http://ard.bmj.com/content/early/2016/01/22/annrheumdis-2015-208690>
15. Timmann C et al.: Genetisch bedingte Fiebersyndrome: Klinik, Genetik, Diagnose und Therapie. *Dtsch Arztebl.* 2004;101(48):A-3262/B-2764/C-2619
16. Orphanet: Familiäres Mittelmeerfieber; www.orpha.net/data/patho/DE/Emergency_Famili-res-Mittelmeerfieber-dePro920.pdf, abgerufen am 14.11.2017
17. Fachinformation Colchicin Tiofarma® (noch nicht veröffentlicht)
18. Bismuth C et al.: Aplasie medullaire apres intoxication aigue a la colchicine (Medullary aplasia after acute colchicine poisoning. 20 cases). *Nouv Presse Med.* 1977;6: 1625-1629
19. Putterman C et al.: Colchicine intoxication: clinical pharmacology, risk factors, features, and management. *Semin Arthritis Rheum.* 1991;21(3):143-155
20. Fachinformation Colchicum dispers®, Colchysat®Bürger (Stand 11/2013)
21. Hung IF et al.: Fatal interaction between clarithromycin and colchicine in patients with renal insufficiency: a retrospective study. *Clin Infect Dis.* 2005;41(3):291-300
22. Stürzebecher A et al.: Trends in colchicine exposures reported to the Poison Information Centre Erfurt. *Clin Toxicol.* 2016;54(4):467
23. AkdÄ: Akzidentelle Überdosierung von Colchicin mit Todesfolge. *Dtsch Arztebl.* 2017;114(3):A96
24. BfArM: Medikationsfehler mit Todesfolge bei der Anwendung colchicinhaltiger flüssiger Arzneimittel. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit.* 1/2017, S 33
25. Little A et al.: Colchicine overdose with coingestion of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *CJEM.* 2014;16(3):252-256
26. Erden A et al.: Colchicin intoxication: a report of two suicide cases. *Ther Clin Risk Manag.* 2013;9:505-509

Aufrechterhaltung von Blutdruck und Kreislauf sowie Flüssigkeits- und Elektrolytkorrektur.

Der Therapiebeginn später als zwei Stunden nach der Intoxikation mit Colchicin kann das Therapieergebnis signifikant beeinträchtigen, da die Resorptionsdauer von Colchicin bei etwa 30 bis 120 Minuten liegt.²⁶ Auch wenn schwere Colchicinvergiftungen eher selten sind, ist es wichtig, die Symptome schnell zu erkennen und zu behandeln, da diese mit einer hohen Mortalitätsrate verbunden sein können, wenn sie übergangen werden, und weil es kein spezifisches Antidot gibt.

VORBEUGENDE MASSNAHMEN BEACHTEN

Zusammenfassend wird darauf hingewiesen, dass die zugelassenen und geprüften Indikationen beachtet und die Dosierungen sorgfältig und mit Blick auf die aktuellen Leitlinien zur Gichtbehandlung und Behandlung des FMF individuell angepasst werden sollen. Ärzte sollen ihre Patienten gemäß den Anweisungen in den Fach- und Gebrauchsinformationen sorgfältig auf mögliche Risikofaktoren wie Begleitmedikationen und Komorbiditäten überprüfen und über die Risiken der Therapie, insbesondere die Gefahren einer Überdosierung und möglicher Interaktionen, aufklären. Die Patienten sollen auf Anzeichen eventueller Nebenwirkungen und die entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen, wie das Absetzen der Arzneimittel bei beginnendem Durchfall und/oder Erbrechen, hingewiesen werden. Bei längerem Gebrauch kann das Auftreten von Fieber, Stomatitis oder petechialen Blutungen auf Störungen des Blutbildes hinweisen, die eine sofortige Blutuntersuchung erfordern. Ebenso soll die Abgabemenge bei den einzelnen Verschreibungen sorgfältig abgewogen werden. Patienten sowie die Eltern von minderjährigen Patienten sollten auf die strikte Einhaltung der Dosierungsangaben und die sorgfältige Aufbewahrung des Arzneimittels zur Vermeidung einer unkontrollierten Einnahme hingewiesen werden.

FAZIT

Colchicin ist ein Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite und breitem Spektrum an potenziellen Arzneimittelinteraktionen. Fehlende Sensibilität bei der Dosierung kann daher zu unangemessenem Gebrauch führen. Weltweit kam es bei der Anwendung von Colchicin immer wieder zu Vergiftungsfällen mit z. T. letalem Ausgang. Die vorliegenden Berichte weisen darauf hin, dass die tödlichen Konsequenzen einer signifikanten Überdosierung durch die Patienten unterschätzt werden. Die sehr schmerzhaften, langwierigen und irreversiblen Intoxikationserscheinungen von Colchicin scheinen nicht durchgängig bekannt zu sein. Eine eingehende Aufklärung der Patienten über die Gefahren einer Überdosierung und mögliche Arzneimittelinteraktionen ist daher unerlässlich. Ärzte sollen bei der Dosierung die Angaben der aktualisierten therapeutischen Leitlinien der Fachgesellschaften sowie der Fach- und Gebrauchsinformationen beachten und ihre Patienten sorgfältig hinsichtlich möglicher Risikofaktoren wie Komedikationen und Komorbiditäten überprüfen. Patienten sowie die Eltern von minderjährigen Patienten sollen auf die strikte Einhaltung der Dosierungsangaben und die sorgfältige Aufbewahrung des Arzneimittels hingewiesen werden. Ebenso sollte die Abgabemenge bei den einzelnen Verschreibungen sorgfältig abgewogen werden. Wegen der engen therapeutischen Breite von Colchicin kann eine toxische Dosis schnell erreicht werden. Auch wenn schwere Colchicinvergiftungen eher selten sind, ist es wichtig, die Symptome schnell zu erkennen und zu behandeln, da sie mit einer hohen Mortalitätsrate verbunden sein können, wenn sie übergangen werden.

// Gibt es einen Kausalzusammenhang zwischen der Therapie der rheumatoiden Arthritis mit einem monoklonalen Antikörper gegen den Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptor und der Entstehung einer akuten Pankreatitis? //

L. HEYMANS

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

Der monoklonale Antikörper (mAb) Tocilizumab (RoActemra®) ist seit 2009 in der Europäischen Union zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) zugelassen. In drei Publikationen aus Deutschland wurde auf einen möglichen Zusammenhang zwischen akuter Pankreatitis und der Gabe von Tocilizumab hingewiesen. Nach Auswertung der periodischen Sicherheitsberichte in der Phase nach der Zulassung und publizierter Verdachtsfälle wird hier das Signal einer akuten Pankreatitis (AP) unter Behandlung der RA mit Tocilizumab (TCZ) bewertet.

ZULASSUNG

Am 16. Januar 2009 erhielt Roche Registration Limited die zentrale Zulassung für den rekombinanten, humanisierten monoklonalen und gegen lösliches und membrangebundenes Interleukin-6 (IL-6) gerichteten Antikörper der Immunglobulin-G1-Subklasse (IgG1) Tocilizumab (TCZ), der seitdem unter dem Produktnamen RoActemra® in der EU vermarktet wird. Tocilizumab ist in der EU in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert für:

- die Behandlung der schweren, aktiven und progressiven RA bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt worden waren,
- die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver RA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) oder Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

RoActemra® kann auch als Monotherapie verabreicht werden. Es vermindert in Kombination mit MTX das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

RoActemra® ist zur Behandlung von Patienten im Alter von zwei Jahren und älter mit aktiver systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit nicht steroidalen Antiphlogistika (NSAs) und systemischen Kortikosteroiden angesprochen haben. Es kann (falls eine MTX-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Therapie mit MTX unangemessen erscheint) als Monotherapie oder in Kombination mit MTX verabreicht werden.

RoActemra® ist in Kombination mit MTX zur Behandlung von Patienten im Alter von zwei Jahren und älter mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positiv oder -negativ und erweiterte Oligoarthritis) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX angesprochen haben. Es kann als Monotherapie verabreicht werden, falls eine MTX-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit MTX unangemessen erscheint.

Eine weitere Indikation (nur TCZ s. c.) ist seit 2017 die Behandlung der Riesenzellerarteriitis (RZA) bei Erwachsenen.

PANKREATITIS

In der FAKOS-Studie war ein Fall einer akuten Pankreatitis (AP) erfasst worden, den die Autoren in wahrscheinlichem Zusammenhang mit der Gabe von Tocilizumab bewerteten. FAKOS war eine krankenhausbasierte Fall-Kontroll-Studie, die zwischen 2002 und 2011 in allen 51 Berliner Krankenhäusern auf mehr als 200 Stationen der Inneren Medizin, der Neurologie, der Psychiatrie, der Anästhesiologie, der Chirurgie und der Orthopädie durchgeführt wurde. 102 Patienten mit AP unklarer Ätiologie und 750 Kontrollpatienten wurden anhand anamnestischer, klinischer und laborchemischer Daten rekrutiert.

Dieser eine Fall einer akuten Pankreatitis nach Tocilizumab war offenbar auch Anlass für die Autoren der FAKOS-Studie, eine Literaturrecherche durchzuführen, bei der drei weitere Fallberichte nach Tocilizumab gefunden wurden, sowie eine Recherche in der öffentlich zugänglichen Nebenwirkungsdatenbank der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA zu analysieren.¹⁻³ Diese Publikationen waren ausschlaggebend für eine Evaluierung der Evidenz zum möglichen Zusammenhang zwischen Tocilizumab und akuter Pankreatitis.

Ursachen und medikamentöse Ätiologie

Ursachen einer akuten Entzündung der Bauchspeicheldrüse sind in den meisten Fällen Gallenwegserkrankungen, z. B. bedingt durch Gallensteine, und werden als akute biliäre Pankreatitis bezeichnet, wenn andere Ursachen ausgeschlossen sind. In der Häufigkeit folgen die alkoholische Ätiologie und idiopathische Formen ohne erkennbare Ursachen. Medikamente oder eine ausgeprägte Hypertriglyceridämie gehören zu den eher selteneren Ursachen.⁴

Die akute interstitielle mit ödematöser Veränderung des Organs einhergehende Pankreatitis hat eine gute Prognose, treten jedoch Nekrosen auf, steigt die Letalität steil an und erreicht bis zu 30 Prozent. Leitsymptome der AP sind rascher Beginn mit schweren Oberbauchschmerzen und Anstieg der Pankreasenzyme.⁵⁻⁷

Medikamente der klassischen Pharmakotherapie, die mit Risikofaktoren für eine Cholestase, eine Hypertriglyceridämie oder eine chronische Hyperkalzämie einhergehen, stehen im Verdacht, eine akute Pankreatitis metabolisch zu begünstigen.⁸ Substanzen, die der Gruppe der mAb zuzuordnen sind, sind in dem exemplarischen Review der DIAP (drug-induced pancreatitis)⁹ oder anderen aktuellen Übersichten^{4,5} bisher nicht explizit enthalten, obgleich die Pankreatitis als mögliche Nebenwirkung in den Fachinformationen verschiedener mAb aufgelistet ist.

Für neuere Biologika, die in der Onkologie als sogenannte Checkpointinhibitoren therapeutisch eingesetzt werden, sind vielfältige immunbedingte Nebenwirkungen identifiziert worden, die auch endokrine Organe betreffen.^{10,11} Dazu kann auch die Pankreatitis gerechnet werden, die bei Monotherapie (z. B. unter Ipilimumab, Nivolumab oder Pembrolizumab) gelegentlich und unter einer Kombinationstherapie (Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab) auch häufiger auftritt.¹²⁻¹⁴ Die Pankreatitis kann endo- und exokrine Störungen umfassen und wurde auch als akute oder autoimmune Pankreatitis gemeldet.

Pankreatitis und RA

In einer populationsbezogenen Kohortenstudie zeigte sich ein Zusammenhang zwischen RA und Pankreatitis. Nach den Daten des National-Health-Insurance (NHI)-Programms in Taiwan besteht für Patienten mit RA eine adjustierte Hazard-Ratio (HR) von 1,62 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 1,43–1,83), eine AP zu entwickeln.¹⁵ Orale Kortikosteroide scheinen das Risiko für eine AP zu reduzieren (adjustierte HR=0,83; 95%-KI: 0,73–0,94). DMARs oder TNF-alpha-Inhibitoren zeigten keine Reduktion des AP-Risikos in dieser Population. TCZ war nicht Gegenstand dieser Studie.

Es ist allerdings nicht ganz klar, ob diese Studie möglicherweise auch Kombinationen von Autoimmunpankreatitis (AIP) und systemischen Autoimmunerkrankungen (wie z. B. der RA) widerspiegelt, für deren Zusammenhang aufgrund mehrerer Publikationen eine belastbare Evidenz spricht.¹⁶ Der offenbar

günstige Effekt, der für die Steroidempfänger gesehen wurde, unterstützt die Vermutung, dass in der taiwanesischen Kohorte zumindest ein Teil der Pankreatitidfälle autoimmunbedingt ist. Die AIP wird auch der chronischen Pankreatitis zugeordnet und hier nicht weiter diskutiert.

ÜBERWACHUNG DER ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Bekannte Risiken

Zu den bekannten und potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen von RoActemra® zählen die Verminderung der Anzahl der neutrophilen Granulozyten oder Thrombozyten, Infektionen, interstitielle Lungenerkrankungen, gastrointestinale Perforationen, Infusionsreaktionen, Hautreaktionen (wie das sehr seltene Stevens-Johnson-Syndrom) sowie Leberenzymabweichungen. Die Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation enthalten detaillierte Hinweise für die Patientenüberwachung und Empfehlungen zur Dosisanpassung, Unterbrechung oder Absetzen der Therapie bei unerwünschten Reaktionen.¹⁷

Erhöhungen der Lipidwerte

Zum Nebenwirkungsprofil von Tocilizumab gehört unabhängig von der Indikation auch der Einfluss auf den Fettstoffwechsel. Möglicherweise handelt es sich um einen pharmakodynamischen Effekt von TCZ, der in Verbindung mit der Suppression der Entzündung bei Patienten mit RA steht und auch im Zusammenhang mit anderen DMARDs oder bDMARDs beschrieben wurde.^{18–21}

Erhöhungen der Lipidwerte, wie z. B. Gesamtcholesterin, Low Density Lipoprotein (LDL), High Density Lipoprotein (HDL) und Triglyceride, wurden bei Patienten, die mit Tocilizumab behandelt wurden, beobachtet. Bei den meisten Patienten kam es nicht zu einer Erhöhung der atherogenen Indizes und die Erhöhungen des Gesamtcholesterins sprachen auf eine Behandlung mit Lipidsenkern an (Abschnitt 4.4).¹⁷ Bei den routinemäßigen Laboruntersuchungen wurden bei circa 24 Prozent der (RA-)Patienten, die in klinischen Studien RoActemra® erhalten hatten, anhaltende Erhöhungen des Gesamtcholesterins auf $\geq 6,2$ mmol/l beobachtet, wobei es bei 15 Prozent zu einer anhaltenden Erhöhung des LDL auf $\geq 4,1$ mmol/l kam (Abschnitt 4.8).¹⁷

Die Häufigkeit einer Hypercholesterinämie wird in der Fachinformation unter der Rubrik der Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen mit „sehr häufig“ ($\geq 1/10$) angegeben und der Hypertriglyceridämie ist die Häufigkeitskategorie „gelegentlich“ ($< 1/100$) zugeordnet.¹⁷

Die Lipidwerte sollten deshalb am Anfang der RoActemra®-Therapie kontrolliert werden. Vier bis acht Wochen nach Beginn der Behandlung mit RoActemra® muss bei Patienten mit sJIA, pJIA und RA eine Überprüfung der Lipidwerte erfolgen, um gegebenenfalls eine Therapie der Hyperlipidämie einleiten zu können.¹⁷

FRAGESTELLUNG: PANKREATITIS UND TOCILIZUMAB

Im Hinblick auf das bekannte Risiko der TCZ-induzierten Erhöhung der Lipidwerte mit Hypertriglyceridämie und der fraglich erhöhten Rate an AP (für RA-Patienten)¹⁵ stellt sich die Frage, ob die Therapie mit TCZ die Häufigkeit einer AP erhöht. Im Rahmen der periodischen Sicherheitsberichte wurde dieser Aspekt berücksichtigt, ohne dass sich Auffälligkeiten ergeben hätten.

Bemerkenswerterweise wird der Anstieg der IL-6-Spiegel als prädiktiver Marker für den Schweregrad einer schweren AP vorgeschlagen.^{7, 22} Tierexperimentell wurde wiederholt in den letzten Jahren der therapeutische Einsatz von IL-6-Blockern bei AP getestet und diskutiert.^{23, 24}

Datenbankrecherche mit Einsatz des SMQ AP (Acute Pancreatitis)

Gegenstand der Untersuchung sind Verdachtsmeldungen zu TCZ aus Deutschland, die in der nationalen Pharmakovigilanzdatenbank enthalten sind. Die Recherche wurde auf Basis aller bekannten Produkt-namen, des Wirkstoffs und des validierten Screeningwerkzeugs (Standardised MedDRA Query) des MedDRA-Systems durchgeführt (SMQ Acute Pancreatitis). Der SMQ AP hat einen internen Algorithmus und ist aus drei Klassen zusammengesetzt. SMQ A (narrow terms) enthält die ganz enge Auswahl von Schlüsselbegriffen, die die (akute) Pankreatitis in der MedDRA-Bezeichnung führen. Die Liste des SMQ B (Lab values) umfasst die für eine Pankreatitis kennzeichnenden Laboruntersuchungen, die entweder die Diagnosestellung einer AP untermauern (z. B. Erhöhung von Lipase, Amylase oder Bilirubin/Serum) oder als Testergebnis (z. B. Angabe des Laborwerts mit Normbereich) referiert werden. Die Klasse SMQ C (signs, symptoms) greift alle Einträge auf, die als klinische Zeichen oder Symptome einer möglichen Pankreatitis aufgefasst werden könnten (wie Schmerz, Schwindel, Erbrechen).

Aufgrund der beschriebenen Ausgestaltung des SMQ AP musste von einer hohen Sensitivität des Screenings ausgegangen werden, sodass eine anschließende Einzelfallprüfung notwendig wurde.

Deutsche Fallberichte

Insgesamt ergab die erste Rohauswahl 78 Treffer zur Kombination von TCZ und SMQ AP, davon waren zwei nullifizierte und zwei Mehrfachmeldungen abzuziehen. Von den verbleibenden 74 Fällen zeigten 61 Reaktionen, die der Klasse SMQ C zuzuordnen waren und unspezifische und meist nicht schwerwiegende Krankheitserscheinungen aufzeigten, ohne dass irgendein konkreter Verdacht auf eine AP in der Erstberichterstattung oder den Folgemeldungen genannt oder erkennbar wurde. Bei 60 von diesen 61 Fällen führte zudem das Fehlen von Indizien für eine laborchemisch begründbare AP zum Ausschluss. Ein weiterer Fall wurde ausgeschlossen, da hier für den erhöhten Serumbilirubinwert ein bereits bekannter Morbus Meulengracht als ursächlich angesehen wurde. Im Übrigen entsprachen nur sechs Treffer der Kategorie SMQ C, davon waren vier kennzeichnende Enzymerhöhungen bereits in den zwölf AP-Fällen enthalten. Insgesamt wurde zwölf AP-Fälle der Kategorie SMQ A (narrow terms) und ein Fall, der durch die Kombination SMQ B+C definiert wurde, in die weitere Analyse einbezogen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Ergebnis der Fallrecherche auf Basis des SMQ (Acute Pancreatitis)

Recherche-Ergebnis; Inland + RoActemra®, TCZ	Anzahl der Fälle (N)	
SMQ (Acute Pancreatitis)	78	
nullifizierte Fälle	2	
Mehrfachmeldung	2	
individuelle Fallanzahl	74	
SMQ-Klassifizierung		Einschluss in weitere Analyse
SMQ A (narrow terms)	12	12
SMQ B (Lab values)	6	(davon 4 bereits in SMQ A eingeschlossen)
SMQ C (signs, symptoms), wenn nicht SMQ A	61	(Ausschluss von 60 Fällen)
SMQ A+B	4	(s. o.)
nur SMQ B (Bilirubin bei M. Meulengracht)	1	0
SMQ B+C	1	1
ausgewählte AP-Fälle		13

REFERENZEN

1. Douros A et al.: Drug-induced acute pancreatitis. Results from the hospital-based Berlin case-control surveillance study of 102 cases. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;38(7):825-834; DOI: 10.1111/apt.12461

2. Douros A et al.: Medikamentös induzierte Pankreatitis – die Berliner Fall-Kontroll-Surveillance-Studie (FAKOS). *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit – Informationen aus BfArM und PEI*. 2014;3:3-6; online verfügbar unter www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/bulletin-zur-arzneimittelsicherheit/2014/2-2014.pdf

3. Flaig T et al.: Tocilizumab-induced pancreatitis: case report and review of data from the FDA Adverse Event Reporting System. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2016; DOI: 10.1111/jcpt.12456

4. Tenner S: Drug induced acute pancreatitis. Does it exist? *World journal of gastroenterology* 2014;20(44):16529-16534; DOI: 10.3748/wjg.v20.i44.16529

5. Tang JCF: Acute Pancreatitis. Online-Plattform für Ärzte und Gesundheitsexperten. Hrsg. v. Medscape. 2017; online verfügbar unter <https://emedicine.medscape.com/article/181364-overview#a4>, zuletzt aktualisiert am 13.02.2017, zuletzt geprüft am 12.12.2017

6. Quinlan JD: Acute pancreatitis. *American family physician*. 2014;90(9):632-639

7. Mitchell RMS et al.: Pancreatitis. *Lancet* (London, England). 2003;361(9367):1447-1455

8. Badalov N et al.: Drug-induced acute pancreatitis. An evidence-based review. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2007;5(6):648-61; quiz 644. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.11.023

9. Hung W et al.: Contemporary review of drug-induced pancreatitis. A different perspective. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*. 2014;5(4):405-415; DOI: 10.4291/wjgp.v5.i4.405

10. Heymans L et al.: Verdachtsfälle unerwünschter Reaktionen nach Checkpoint-Inhibitoren aus Deutsch-

Falldefinition nach American College of Gastroenterology Guidelines (ACGG)

In Anlehnung an die Falldefinition der ACGG²⁵ wird die Stärke für die Evidenz einer akuten Pankreatitis und der Zusammenhang zur verdächtigten Substanz wie folgt dargelegt:

Tabelle 2: Bewertung der Spontanmeldungen unter Berücksichtigung der ACGG-Falldefinition

Evidenzstärke (Kategorie)	Anzahl der Fälle (N)	Beschreibung der kategorischen Fallbewertung
A1	0	Pankreatitis/AP-Fälle ohne plausible alternative Erklärung (fehlende Risikofaktoren/Confounder) mit positiver Re-Challenge
A2	0	Pankreatitis/AP-Fälle ohne plausible alternative Erklärung (fehlende Risikofaktoren/Confounder) ohne Informationen zu einer positiven Re-Challenge
B1	1	Pankreatitis/AP-Fälle mit eindeutiger alternativer Erklärung, aber mit Informationen, die für eine hohe Wahrscheinlichkeit sprechen, dass die verdächtige Substanz eine kausale Rolle spielt, z. B. aufgrund relativ kurzer Latenzzeit
B2	6	Pankreatitis/AP-Fälle mit eindeutiger alternativer Erklärung und geringer Wahrscheinlichkeit für einen Kausalzusammenhang, z. B. aufgrund langer Latenzzeit nach letzter Gabe, Nachweis von hohen Risikofaktoren für eine Pankreatitis, wie Gallensteine, Alkoholkonsum, Pankreatitis in der Vorgeschichte, chirurgische oder instrumentelle Untersuchungen im Bereich von Pankreas oder Gallenblase, z. B. eine endoskopische retrograde Cholangiopankreatikografie (ERCP), Pancreas divisum oder Tumoren im Bereich des Pankreas
C	6	Pankreatitis/AP-Fälle mit unzureichenden Informationen für eine adäquate Kausalitätsbewertung
D	0	Fallberichte mit Erwähnung einer Pankreatitis in der Vorgeschichte, aber ohne klinische Anzeichen oder Laborwerte für eine Pankreatitis

Bewertung der deutschen Spontanfälle

Der bereits erwähnte publizierte Indexfall ist in der Bewertung enthalten. Zwei Wochen nach Therapiebeginn mit 720 mg Tocilizumab (8 mg/kg) wegen therapieresistenter RA entwickelte der 40-jährige männliche Patient die Zeichen einer akuten Pankreatitis. Die Komedikation bestand aus Ramipril, Prednisolon, Diclofenac, Anakinra, Kalzium und Vitamin-D-Gaben. Ein aktueller Alkoholexzess wurde verneint. Die klinische AP-Diagnose wurde durch die typische Symptomatik, Laboruntersuchungen und bildgebende Verfahren bestätigt, andere Erkrankungen, wie z. B. eine chronische Pankreatitis oder ein Steinleiden, konnten ausgeschlossen werden.

Die TCZ-Therapie wurde nicht wieder aufgenommen. Nach symptomatischer Behandlung mit Flüssigkeitsausgleich, analgetischer und lipidsenkender Therapie mit Simvastatin und Bezafibrat waren die Krankheitserscheinungen der AP und die Laborwerte für Lipase, Triglyceride, Cholesterinspiegel und Entzündungsparameter im weiteren Verlauf rückläufig.

Das Aufflackern der RA-Beschwerden wurde mit Prednisolon und Diclofenac behandelt, die später durch Anakinra ersetzt wurden. Eine erneute Vorstellung des Patienten wegen einer AP ist nicht bekannt geworden.

land. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit – Informationen aus BfArM und PEI. 2016;4:11-18; online verfügbar unter www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/bulletin-zur-arzneimittelsicherheit/2016/4-2016.pdf

11. Keller-Stanislawski B et al.: Pembrolizumab (Keytruda®): Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermale Nekrolyse (TEN). Bulletin zur Arzneimittelsicherheit – Informationen aus BfArM und PEI. 2017;3:3-5; online verfügbar unter www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/bulletin-zur-arzneimittelsicherheit/2017/3-2017.pdf

12. European Medicines Agency (EMA) (Hg.): Fachinformation YERVOY®. Yervoy (ipilimumab): EPAR – Product Information. Zulassungsinhaber: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. 2017; online verfügbar unter www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf, zuletzt aktualisiert am 06.12.2017, zuletzt geprüft am 12.12.2017

13. European Medicines Agency (EMA) (Hg.): Fachinformation OPDIVO®. Opdivo (nivolumab): EPAR – Product Information. Zulassungsinhaber: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. 2017; online verfügbar unter www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf, zuletzt aktualisiert am 11.12.2017, zuletzt geprüft am 12.12.2017

14. European Medicines Agency (EMA) (Hg.): Fachinformation KEYTRUDA®. Keytruda (pembrolizumab): EPAR – Product Information. Zulassungsinhaber: Merck Sharp & Dohme Limited. 2017; online verfügbar unter www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf, zuletzt aktualisiert am 12.10.2017, zuletzt geprüft am 12.12.2017

15. Chang CC et al.: Increased Risk of Acute Pancreatitis in Patients with Rheumatoid Arthritis. A Population-Based Cohort Study. PLoS one. 2015;10(8):e0135187; DOI: 10.1371/journal.pone.0135187

16. Terzin V et al.: Association between autoimmune pancreatitis and systemic autoimmune diseases. In: World journal of gastroenterology. 2012;18(21):2649-2653; DOI: 10.3748/wjg.v18.i21.2649

Aufgrund der RA-Grunderkrankung, der (zurückliegenden) Raucher- und Alkoholanamnese (ca. 40 g Alkohol/d), des leicht erhöhten relativen Körpergewichts mit einem BMI von 27,2 kg/m² (88 kg, 180 cm), der Fettleber, des Bluthochdrucks, der chronischen Nierenerkrankung im Stadium 1 mit einseitiger Schrumpfnier, der Hypercholesterolämie und der offenbar multiplen, nicht erfolgreichen RA-Medikation in der Vorgeschichte (Hydroxychloroquin, Adalimumab und Certolizumab pegol) und des Abbruchs der Behandlung mit MTX wegen Leberwerterhöhungen fällt es schwer, davon auszugehen, dass sich im vorliegenden Fall für die Oberbauchsymptomatik und Erhöhung der Lipase außer der kurz zuvor begonnenen TCZ-Gabe keine plausible Erklärung findet. Der Fall wird deshalb in der Übersicht der Kategorie B1 zugeordnet.

Von den übrigen zwölf Fällen entsprachen sechs der Kategorie B2, da mit hoher Wahrscheinlichkeit die AP-Ereignisse andere Ursachen (wie Tumore, biliäre Konkremente, Alkoholismus und Rückbildung der AP unter TCZ-Weiterbehandlung) als die TCZ-Therapie hatten. Die verbleibenden sechs Fälle haben für eine Kausalbewertung einen zu geringen Informationsgehalt und sind folglich der Kategorie C zugeordnet. Es handelt sich um einen 59-jährigen Mann und fünf Frauen im Alter von 57, 64 und 76 Jahren (in zwei Fällen ist das Alter unbekannt), die alle TCZ zur Therapie einer RA erhielten.

Der 59-jährige Patient zeigte zwei Monate nach einmaliger Infusion von 280 mg TCZ einen Anstieg der Lipase auf einen Wert von 355 U/L (normal <60), die klinische Diagnose Pankreatitis hatte sich nach einer Woche zurückgebildet.

Unter den fünf Frauen ist auch der einzige Fall der Recherche, der durch das Symptom Schwindel (SMQ C) und Laborwerte (SMQ B) als Verdachtsfall identifiziert wurde. Die multimorbide Patientin litt seit 19 Jahren an einer RA und erhielt nach Abatacept, Adalimumab, Ciclosporin und MTX zuletzt TCZ in der subkutanen Anwendungsform. Zur zeitgleichen Polymedikation gehörte auch Etanercept. Im ersten Folgemonat nach TCZ-Therapiebeginn wurden über ca. drei Wochen ansteigende Werte für Lipase (bis 1.574 U/l) und Gamma-Glutamyltransferase (bis 1.002 U/l) festgestellt. Bei Fehlen von Pankreatitis-typischen Oberbauchbeschwerden oder Organveränderungen in der Bildgebung (bei Zustand nach Cholezystektomie) wurden arzneimittelinduzierte Leber- und Pankreastoxizitäten angenommen. Aufgrund der zeitlichen Korrelation stellte der Melder einen Zusammenhang mit Amlodipin besilat, Olmesartanmedoxomil und eventuell mit TCZ her. Der weitere Verlauf nach Abbruch der TCZ-Therapie wurde nicht mitgeteilt.

Im Hinblick auf die mögliche Pankreaserkrankung ist die Bedeutung der bestehenden Grunderkrankungen (Z. n. Cholezystektomie, Z. n. Uterusmalignom mit Hysterektomie und Entfernung der Adnexe, Adipositas, Fettleber, chronische Niereninsuffizienz, nicht adäquat eingestellter Bluthochdruck, chronische Gastritis und Amyloidarthropathie) und der Komplikationen (TIA, Wirbelkörperfraktur) sowie die entsprechende Therapie zu berücksichtigen. Darüber hinaus bleibt die angenommene „Pankreastoxizität“ eine Verdachtsdiagnose, die nur durch die Lipaseerhöhung begründet wird. Die Diagnose einer akuten Pankreatitis kann bei Abwesenheit typischer Krankheitszeichen sowie bei Abwesenheit weiterer pankreasspezifischer Laboruntersuchungen nicht bestätigt werden.

Bei den übrigen vier Fällen lässt der geringe Informationsgehalt keine vernünftige Bewertung der Kausalität und Confounder, wie der wiederholten Pankreatisereignisse oder der Begleitmedikation mit Kortison, MTX oder Etanercept, zu. Der Ausgang der gemeldeten Pankreatitis war jeweils zweimal erholt bzw. unbekannt. Die TCZ-Behandlung wurde nach dem unerwünschten Ereignis in einem Fall abgebrochen, in den drei anderen Fällen gibt es dazu keine Angaben.

Zusammenfassend lässt sich auf Basis der sechs deutschen Spontanfälle (ein Fall der Evidenzklasse B1 und fünf [5/6] der Evidenzklasse C) kein belastbarer Kausalzusammenhang zwischen einer Tocilizumab-

17. European Medicines Agency (EMA) (Hrsg.): Fachinformation RoActemra® i.v./s.c. RoActemra (tocilizumab): EPAR – Product Information. Zulassungsinhaber: Roche Registration Limited. 2017; online verfügbar unter www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf, zuletzt aktualisiert am 29.09.2017, zuletzt geprüft am 12.12.2017

18. Schimmel EK et al.: Increased lipid levels but unchanged atherogenic index in rheumatoid arthritis patients treated with biologic disease modifying antirheumatic drugs. Published experience. *Clinical and experimental rheumatology*. 2009;27(3):446-451

19. Lundquist LM et al.: Efficacy and safety of tofacitinib for treatment of rheumatoid arthritis. *World journal of orthopaedics*. 2014;5(4):504-511; DOI: 10.5312/wjo.v5.i4.504

20. McInnes IB et al.: Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis. MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):694-702

21. Charles-Schoeman C et al.: Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis. Implications for the rheumatologist. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2016;46(1):71-80

22. Rao SA et al.: Interleukin-6. An Early Predictive Marker for Severity of Acute Pancreatitis. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*. 2017;21(7):424-428; DOI: 10.4103/ijccm.IJCCM_478_16

23. Scheller J et al.: Interleukin-6. From basic biology to selective blockade of pro-inflammatory activities. *Seminars in immunology*. 2014;26(1):2-12; DOI: 10.1016/j.smim.2013.11.002

24. Chao KC et al.: Blockade of interleukin 6 accelerates acinar cell apoptosis and attenuates experimental acute pancreatitis in vivo. *The British journal of surgery*. 2006;93(3):332-338; DOI: 10.1002/bjs.5251

25. Tenner S et al.: American College of Gastroenterology guideline. Management of acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(9):1400-1416; DOI: 10.1038/ajg.2013.218

mab-Exposition zur Therapie einer RA und dem Auftreten einer AP herstellen. Bei Fällen mit zu geringem oder in sich nicht schlüssigem Informationsgehalt ist die Kausalitätsbewertung grundsätzlich nicht möglich, andererseits kann der Zusammenhang auch nicht vollkommen ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, die Ergebnisse mit epidemiologischen Daten abzugleichen. In den weiteren Ausführungen wird diesem Umstand Rechnung getragen. In den Indikationen pJIA und sJIA sind bisher keine Ereignisse einer akuten Pankreatitis unter Tocilizumab in der Datenbank enthalten.

Grundsätzlich sollte bei Publikationen von Einzelfällen bedacht werden, dass der Anteil der idiopathischen AP rund ein Drittel aller AP-Verdachtsfälle ausmacht.⁴

Hintergrundinformationen aus epidemiologischen Analysen

Die Daten der internationalen Spontanerfassung und die Fälle einer AP aus klinischen Studien wurden mit Sekundärdaten aus US-Versichertendatenbanken (Truven Healthcare MarketScan® Commercial Claims and Encounters) verglichen. Die Rate der akuten Pankreatitis unter TCZ-Exposition liegt mit 0,04 Fällen pro 100 Patientenjahren (95%-KI: 0,04–0,05) unter der Rate der Vergleichspopulationen der Patienten mit RA, unabhängig davon, ob die Patienten bereits ein biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum oder bisher keine solche Therapie erhalten hatten (0,20 Fälle pro 100 Patientenjahre für bDMARD behandelte Patienten [95%-KI: 0,17–0,24] bzw. 0,26 Fälle pro 100 Patientenjahre [95%-KI: 0,22–0,30] für bDMARD-naïve Patienten). Ein Signal für ein erhöhtes Risiko ergab sich aus der Analyse nicht.

FAZIT

Es ist bekannt, dass eine Hypertriglyceridämie und Hyperkalzämie das Entstehen einer akuten Pankreatitis begünstigen kann. Damit ist theoretisch denkbar, dass eine Pharmakotherapie, die z. B. mit dem Risiko einer Erhöhung der Lipidwerte behaftet ist, auch zu einer akuten Pankreatitis führen könnte.

In der vorliegenden Auswertung war ein kausaler Zusammenhang zwischen einer TCZ-Exposition von Patienten mit rheumatoider Arthritis und der Auslösung einer akuten Pankreatitis auf Basis der bisher vorliegenden Spontanmeldungen aus Deutschland nicht nachvollziehbar. Aufgrund der zum Teil geringen Informationsdichte der sporadischen Beobachtungen ließen sich mehrere Einzelfälle nicht ausreichend bewerten. Im Hinblick auf eine Kausalitätsbewertung wären insbesondere Angaben zur klinischen Diagnosesicherung wünschenswert, um typische Oberbauchsymptome, pankreasspezifische Laborwerte und ggfs. Ergebnisse bildgebender Verfahren würdigen zu können.

Die Ergebnisse von Sekundärdatenanalysen ergaben keinen Hinweis für ein erhöhtes Risiko, so dass derzeit keine ausreichende Evidenz vorhanden ist, um die akute Pankreatitis als Nebenwirkung in die Fachinformation aufzunehmen.

Das Paul-Ehrlich-Institut wird zu diesem Thema gleichwohl weiter engmaschig monitorieren.

// Neue Entwicklung in der Onkologie: CAR-T-Zelltherapie //

C. J. BUCHHOLZ
J. HARTMANN
M. SCHÜSSLER-LENZ
B. KELLER-STANISLAWSKI
(PEI)

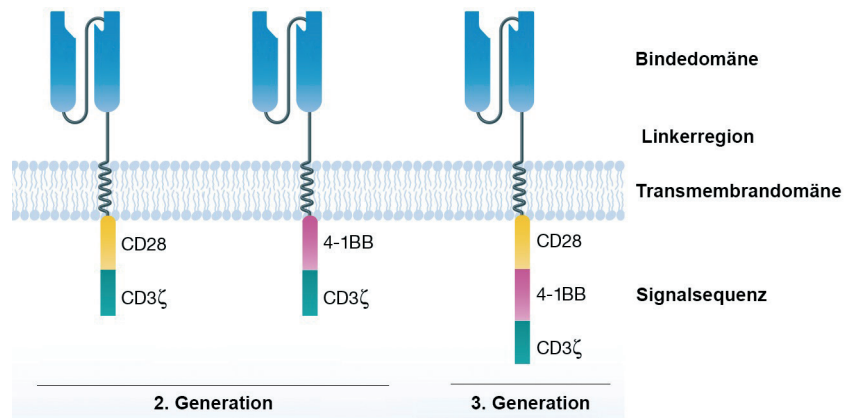
Die Immuntherapie mit CAR-T-Zellen (chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen) erfährt derzeit große öffentliche Aufmerksamkeit, da sie in einigen klinischen Anwendungen zu spektakulären Therapieerfolgen für Krebspatienten mit weit fortgeschrittener Tumorerkrankung geführt hat. Zwei Produkte dieses neuen Arzneimitteltyps wurden vor Kurzem von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA zugelassen. In klinischen Prüfungen zeigten bis zu 90 Prozent der an B-Zell-Leukämien leidenden Patienten ein positives Ansprechen auf die Gabe von CD19-spezifischen CAR-T-Zellen. Gleichzeitig wurden bei einigen Patienten auch schwere Nebenwirkungen in den klinischen Studien beobachtet. Dabei handelt es sich um starke systemische Entzündungsreaktionen (Zytokinsturm) sowie neurologische Nebenwirkungen mit teilweise tödlichen Verläufen. Im vorliegenden Artikel erklären wir das Vorgehen bei der CAR-T-Zelltherapie, beschreiben den Stand der klinischen Entwicklung und geben Hinweise zur Pharmakovigilanz dieser neuen Produktgruppe.

WIE FUNKTIONIERT DIE CAR-T-ZELLTHERAPIE?

Die Immuntherapie hat bei einigen klinischen Anwendungen zu spektakulären Heilungserfolgen bei Krebspatienten mit fortgeschrittener Erkrankung geführt. Im Rahmen der CAR-T-Zelltherapie werden patienteneigene T-Zellen ex vivo, d. h. außerhalb des Körpers, auf genetischer Ebene mit chimären Antigenrezeptoren (CARs) ausgestattet. Dies geschieht mit Hilfe viraler Gentransfervektoren, welche die genetische Information für den CAR auf die T-Zellen übertragen und stabil in das Genom der T-Zellen inserieren. So wird auch bei Aktivierung und Teilung der T-Zellen die genetische Information für den CAR an die Tochterzellen weitergegeben. CARs setzen sich aus einer extrazellulären Bindedomäne, einer Linkerregion (hinge), einer Transmembrandomäne und einer intrazellulären Signalsequenz zusammen (Abbildung 1, Seite 32). Für das Erkennen der Tumorzellen ist die Bindedomäne zuständig, die aus einem Antikörperfragment besteht, das an ein möglichst ausschließlich auf Tumorzellen vorhandenes Oberflächenantigen bindet. Die Transmembrandomäne sorgt für eine Verankerung und Präsentation des CARs auf der Oberfläche der T-Zellen. Die zweite für die therapeutische Aktivität entscheidende Komponente ist die Signalsequenz, die nach Bindung des CARs an Tumorzellen für eine Aktivierung der T-Zellen sorgt. Unterschiedliche Signalsequenzen werden derzeit in den in klinischen Studien befindlichen CARs verwendet. In den sogenannten CARs der zweiten Generation wird zumeist eine von CD28 oder von 4-1BB abgeleitete Sequenz zusammen mit der Signaldomäne von CD3zeta verwendet. Durch Kombination mehrerer Signalsequenzen kann die Aktivierung der CAR-T-Zellen nach Tumorbindung verstärkt werden, was in CARs der dritten Generation realisiert wurde (Abbildung 1). Die mittels CAR-Gentransfer modifizierten T-Zellen werden expandiert und nach Konditionierung der Patienten wieder reimplantiert (Abbildung 2). Die Konditionierung, die zumeist aus lymphodepletierender Chemotherapie, z. B. Cyclophosphamid und Fludarabin, besteht, führt zu einer Reduzierung der Anzahl der körpereigenen Immunzellen und schafft im Körper des Patienten günstige Bedingungen für die Expansion der infundierten CAR-T-Zellen. In bisherigen klinischen Studien wurde eine breite Varianz an Dosierungen verwendet, nämlich zwischen 10^6 und 10^9 Zellen pro Dosis. Bei Erkennung der Tumorzellen zerstören CAR-T-Zellen, die durch die Aktivierung nach Tumorzellbindung zu zytotoxischen T-Zellen werden, die Tumorzellen, gleichzeitig beginnen sie aufgrund der Aktivierung zu proliferieren. Letzteres macht CAR-T-Zellen zu einem einzigartigen therapeutischen Wirkstoff, der sich im Patienten vermehrt und so über die

Abbildung 1:
Schematische Darstellung von
chimären Antigenrezeptoren
(CAR)

Quelle: modifiziert nach²



Zeit zu einer Wirkstofferrhöhung führt. Daher ist die Dosis-Wirkungs-Beziehung bei diesem Produkt nicht wie bei herkömmlichen Arzneimitteln gegeben. Vielmehr geht man davon aus, dass nur ein Bruchteil der infundierten Zellen aktiviert wird, dann proliferiert und für die therapeutische Wirkung sorgt. Nach Verschwinden der Tumorzellen können CAR-T-Zellen zudem länger im Patienten persistieren und bei Wiederauftreten des Tumors erneut aktiv werden.

ERFOLGE IN DER KLINISCHEN ANWENDUNG

Bis jetzt wurden mehr als 300 klinische Studien mit CAR-T-Zellen durchgeführt. Nachdem in den ersten Jahren der klinischen Anwendung die Zahl der Studien nur geringfügig zunahm, stieg sie in den letzten Jahren exponentiell an (Abbildung 3). Allein 2017 wurden bisher weltweit 87 weitere Studien initiiert. Noch überwiegen Indikationen im Bereich der hämatologischen Krebsentitäten. Hier wurden auch die bisher größten therapeutischen Erfolge mit CAR-T-Zellen erzielt, nämlich bei Patienten, die an B-Zell-Leukämien leiden. Bis zu 90 Prozent der Patienten zeigten in bestimmten Studien ein positives Ansprechen auf die Ausstattung ihrer T-Zellen mit CD19-spezifischen CARs. Zu diesen gehörte auch Emily Whitehead, die im Alter von sechs Jahren mit einer nicht mehr behandelbaren akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) diagnostiziert wurde. Anfang 2012 wurde sie dann mit der CAR-T-Zelltherapie behandelt, die zu einem schweren Zytokinsturm führte und wochenlange Behandlung auf der Intensivstation notwendig machte. Bis heute ist Emily tumorfrei (<http://emilywhitehead.com>). Für Kinder und junge Erwachsene, die an einer B-Zell-basierten ALL erkrankt sind und die auf Standardtherapie nicht mehr ansprechen, hat die CD19-spezifische CAR-T-Zelltherapie von Novartis unter dem Handelsnamen Kymriah kürzlich Marktzulassung in den USA erhalten.

Abbildung 2:
Schematische Darstellung der
CAR-T-Zell-Therapie

Nach der Isolierung von T-Zellen aus dem Blut des Patienten werden die Zellen vermehrt und genetisch verändert, sodass sie einen krebszellspezifischen CAR auf ihrer Oberfläche bilden. Anschließend werden die CAR-T-Zellen expandiert, zum Arzneimittel formuliert und dem Patienten rückinfundiert.

Quelle: modifiziert nach²

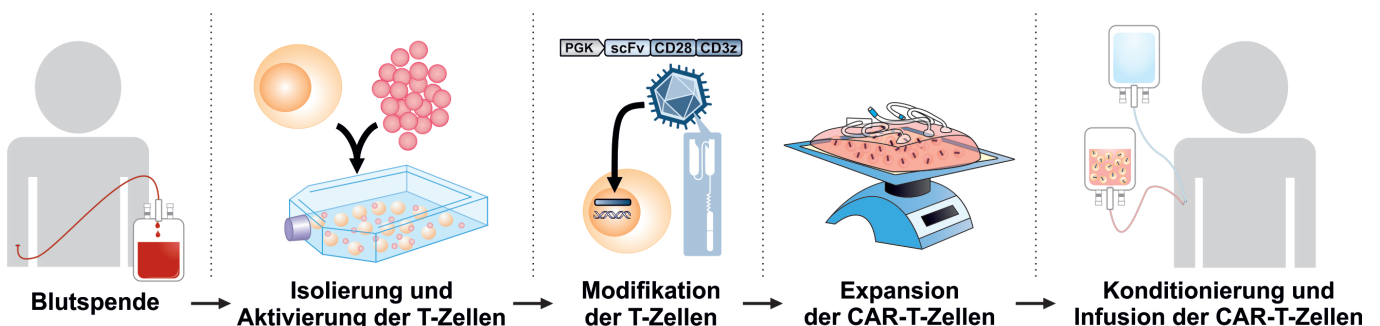
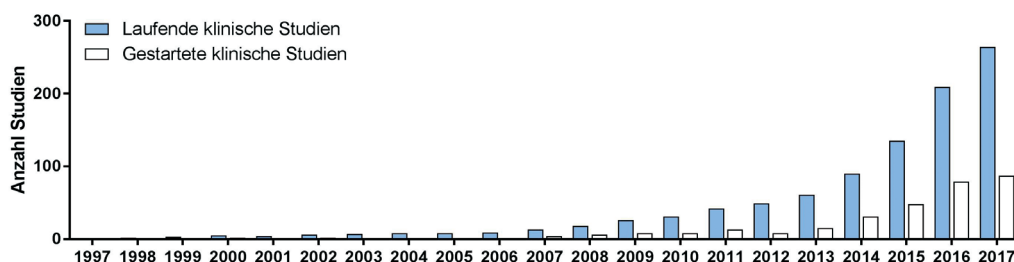


Abbildung 3:
CAR-T-Zell-Studien im zeitlichen Verlauf, Anzahl der weltweit pro Jahr initiierten Studien sowie Gesamtzahl der laufenden Studien

Quelle: entnommen aus clinicaltrials.gov, entsprechend²



Kürzlich wurde mit Yescarta der Firma KitePharma eine zweite CD19-CAR-T-Zelltherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit refraktärem oder rezidivierendem großzelligem B-Zell-Lymphom von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA zugelassen. 82 Prozent der behandelten erwachsenen Patienten zeigten in der der Zulassung zugrunde liegenden Phase-2-Studie ein zumindest kurzfristiges positives Ansprechen auf die Behandlung mit CD19-spezifischen CAR-T-Zellen. Mindestens sechs Monate nach Behandlung wiesen immer noch 39 Prozent der Patienten eine vollständige Remission des Tumors auf.¹ Bemerkenswerterweise war bei all diesen Patienten eine Behandlung mit der Standardtherapie sowie der Zweitlinientherapie zuvor fehlgeschlagen. Neben CD19 werden derzeit mindestens 15 weitere Zielantigene bei unterschiedlichsten hämatologischen malignen Erkrankungen angesteuert. Dazu gehören insbesondere auch weitere Antigene auf B-Zell-Lymphomzellen wie CD20, CD22 oder BCMA.² Diese könnten bei Patienten zum Einsatz kommen, bei denen die CD19-spezifische CAR-Therapie nicht anschluss oder es danach zu einer Wiederkehr des Tumors bei Herabregulation des CD19-Antigens kam. Bei soliden Tumoren ist die CAR-T-Zelltherapie bisher weniger erfolgreich. Dennoch sind auch hier viele laufende klinische Prüfungen zu verzeichnen (Stand November 2017: 78), wobei mehr als 20 verschiedene tumorassoziierte Antigene angesteuert werden.²

SCHWERE NEBENWIRKUNGEN

Die vielfach dokumentierte anhaltende antitumorale Wirkung der CD19-CAR-T-Zelltherapie wird oftmals von Nebenwirkungen begleitet, insbesondere einer erhöhten Freisetzung von Zytokinen (Cytokine Release Syndrome, CRS).^{3,4} So haben in den klinischen Prüfungen vor der Zulassung 79 Prozent (Kymriah) bzw. 94 Prozent der Patienten (Yescarta) ein CRS entwickelt (Tabelle, Seite 34). Das CRS wird begleitet von hohem Fieber, Müdigkeit, Übelkeit und Herz-Kreislauf-Störungen, ausgelöst durch die Interleukine (IL) IL-10, IL-12, IL-2 und IL-6 sowie Tumornekrosefaktor- α (TNF α) und Interferon- γ (IFN γ). In den allermeisten Fällen lässt sich der Zytokinsturm durch die Gabe von Tocilizumab, einem therapeutischen Antikörper, der den IL-6-Rezeptor blockiert,⁵ und/oder zusätzlich Kortikosteroiden behandeln. Teilweise verlief das CRS schwerwiegend, vereinzelt tödlich (Tabelle Seite 33). Es gibt Hinweise, dass die Kinetik der CAR-T-Zellen (z. B. die Expansionsrate) sowohl mit der Wirksamkeit als auch mit dem Auftreten des CRS assoziiert sein könnte.

Weiterhin sind bei einer Vielzahl von Patienten Neurotoxizität, wie z. B. Enzephalopathie, Kopfschmerzen, Aphasie (Sprachstörung) oder Delirium, beobachtet worden. Über sechs Fälle von Hirnödemen/ Neurotoxizität mit tödlichem Ausgang bei Patienten aus klinischen Studien wurde berichtet (Tabelle). Interessanterweise traten in anderen Studien mit CD19-spezifischen CAR-T-Zellen deutlich weniger oder gar keine Todesfälle aufgrund von Hirnödemen auf (Tabelle). Ob es eine Verbindung zwischen Neurotoxizität und der bei vielen Patienten auftretenden Zytokinfreisetzung gibt, wird in Fachkreisen intensiv diskutiert.⁶ Denkbar ist es, dass es bei der CAR-T-Zelltherapie in seltenen Fällen zu einer Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke und zum Einwandern von CAR-T-Zellen ins Gehirn kommt.

Kennung (Synonyme)	NCT02535364 (ROCKET)	NCT02348216 (ZUMA-1)	NCT02435849 (ELIANA)	NCT01865617	NCT01864889
Sponsor	Juno Therapeutics*	Kite Pharma	Novartis	FHCRC	CPLA
Prüfsubstanz Handelsname (INN)	JCAR015	KTE-C19 <i>Yescarta</i> (axicabtagene ciloleucel)	CTL019 <i>Kymriah</i> (tisagenlecleucel)	N.A.	N.A.
CAR	CD19/CD28/CD3z	CD19/CD28/CD3z	CD19/4-1BB/CD3z	CD19/4-1BB/CD3z	CD19/4-1BB/CD3z
Indikation	ALL	NHL	ALL	ALL	ALL, NHL
Anzahl Patienten	N.A.	101	63	29	9
Wirkung	N.A.	51 % CR	83 % CR	90 % CR	55 % CR
Dosis	N.A.	2x10 ⁶ /kg	2,9x10 ⁶ /kg	2x10 ⁶ /kg	≥3x10 ⁶ /kg
Persistenz	N.A.	bis zu 12 Monaten	≥12 Monate	>8 Monate	bis zu 3 Monaten
Konditionierung	cy+flu oder cy**	cy+flu (niedrig dosiert)	cy+flu	cy+flu	optional
berichtete Todesfälle	5 (Hirnödem)	4 (Zytokinsturm)	2 (Zytokinsturm)	1 (neurologische Toxizität)	1 (Tumorlysesyndrom)
neurologische Toxizität (Grad ≥3)	N.A.	31 % der behandelten Patienten	18 % der behandelten Patienten	34 % der behandelten Patienten	keine
Literatur	¹⁰ Pressemitteilung	¹¹ Zulassungsunterlagen der FDA ³	¹² Zulassungsunterlagen der FDA ⁴	¹³	⁷

Tabelle: Charakteristika ausgewählter CD19-spezifischer CAR-T-Zellstudien

ALL= Akute Lymphatische Leukämie; NHL= Non-Hodgkin-Lymphom; INN= internationaler Freiname; N.A. = nicht angegeben; cy= Cyclophosphamid; flu= Fludarabin; CPLA= Chinese PLA General Hospital; FHCRC= Fred Hutchinson Cancer Research Center; CR= komplette Remission

* In anderen klinischen Studien von Juno Therapeutics wird Cyclophosphamid in Kombination mit Fludarabin zur Konditionierung der Patienten für die gleichen oder andere Prüfsubstanzen verwendet ohne bisher gemeldete Todesfälle aufgrund von neurologischer Toxizität (NCT01044069, NCT01840566, NCT02028455, NCT02631044, NCT01865617). Diese klinische Prüfung wurde eingestellt.

** Die Konditionierung von Cyclophosphamid in Kombination mit Fludarabin wurde nach den ersten berichteten Todesfällen auf alleinige Gabe von Cyclophosphamid umgestellt.¹⁴

Neben Neurotoxizität und Zytokinsturm ist als weitere Nebenwirkung das Tumorlysesyndrom zu erwähnen. Dies korreliert oftmals mit der Tumormasse und kann in einzelnen Fällen ebenfalls tödlich enden.⁷ Daneben ist in Abhängigkeit von der Art des Antigens, das der CAR erkennt, mit spezifischen und unspezifischen Nebenwirkungen zu rechnen. Eine spezifische Nebenwirkung entsteht, wenn normales, also Nicht-Tumorgewebe das Zielantigen des CARs exprimiert und von den CAR-T-Zellen attackiert wird. Im Fall des CD19-CARs kann es zur B-Zell-Aplasie und Hypogammaglobulinämie kommen, die durch die Gabe von Immunglobulin behandelt werden kann. Werden CARs mit Spezifität für andere Zelloberflächenantigene verwendet, ist diese spezifische Toxizität zu berücksichtigen. So kam es bei der Verwendung eines ErbB2-spezifischen CARs zu Multiorganversagen.⁸ Die richtige Auswahl des Zielantigens steht daher im Fokus laufender Forschungsbemühungen, bei denen es darum geht, die CAR-T-Zelltherapie auf andere Tumorentitäten anzuwenden.

AUSBLICK UND FAZIT

Derzeit investiert die pharmazeutische Industrie in großem Maßstab in die Entwicklung von CAR-T-Zelltherapien. So ist neben Glaxo-Smith-Kline (GSK) und Novartis vor Kurzem auch Gilead mit 11,9 Milliarden US-Dollar für die Firma Kite Pharma mit dem bisher höchsten Investment in der Geschichte der Gen- und Zelltherapie in dieses Feld eingestiegen.⁹ Grund für dieses Investment ist sicher auch die Erwartung, dass mit Hilfe von CAR-T-Zellen nicht nur bestimmte Formen der Leukämie erfolgreich behandelt werden können, sondern auch andere maligne Tumore mit bislang ungünstiger Prognose.

Es ist davon auszugehen, dass nach den soeben erfolgten ersten Marktzulassungen für CD19-spezifische CAR-T-Zellen in den USA in Zukunft CAR-T-Zellen für die Behandlung anderer Krebsformen, einschließlich solider Tumoren, geprüft und bei positiven Ergebnissen auch zugelassen werden. Dies würde die Anwendung dieses vollkommen neuen Arzneimittelprinzips bei unterschiedlichsten Tumoren ermöglichen. Untersuchungen zur Entstehung und Vermeidung der Nebenwirkungen und die Implementierung von entsprechenden risikominimierenden Maßnahmen bekommen dann eine noch höhere Priorität. Hierzu gehören die Anwendung der Produkte in spezialisierten Zentren, die Unterweisung des medizinischen Personals und die Bereitstellung von Arzneimitteln zur Behandlung des Zytokinsturms. Um potenzielle Langzeiteffekte zu untersuchen, ist die Aufnahme von mit CAR-T-Zellen behandelten Patienten in Register sinnvoll.

REFERENZEN

1. Roberts ZJ et al.: Axicabtagene ciloleucel, a first-in-class CAR T cell therapy for aggressive NHL. *Leuk Lymphoma*. 2017;1–12
2. Hartmann J et al.: Clinical development of CAR T cells – challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. *EMBO molecular medicine*. 2017;9:1183-1197
3. FDA: Beipackinformation YESCARTA; www.fda.gov/downloads/Biologics-BloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM581226.pdf
4. FDA: Beipackzettel KYMRIAH; www.fda.gov/downloads/Biologics-BloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM573941.pdf
5. Bonifant CL. et al.: Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Molecular therapy oncolytics*. 2016;3:16011
6. Hay KA et al.: Kinetics and Biomarkers of Severe Cytokine Release Syndrome after CD19 Chimeric Antigen Receptor-modified T Cell Therapy. *Blood*. 2017; DOI: 10.1182/blood-2017-06-793141.
7. Dai H et al.: Tolerance and efficacy of autologous or donor-derived T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors in adult B-ALL with extramedullary leukemia. *Oncoimmunology*. 2015;4: e1027469
8. Morgan RA et al.: Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2010;18:843-851
9. Dolgin E: Epic \$12 billion deal and FDA's approval raise CAR-T to new heights. *Nature biotechnology*. 2017;35:891-892
10. DeFrancesco L: CAR-T's forge ahead, despite Juno deaths. *Nature biotechnology*. 2017;35:6-7
11. Locke FL et al.: Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2017;25:285-295
12. Grupp SA et al.: Analysis of a Global Registration Trial of the Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric and Young Adults with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Blood*. 2016;128:221
13. Turtle CJ et al.: CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *The Journal of clinical investigation*. 2016;126:2123-2138
14. DeFrancesco L: Juno's wild ride. *Nature biotechnology*. 2016;34:793

// Arzneimittelentwicklung in der Pädiatrie zehn Jahre nach Inkrafttreten der EU-Kinderarzneimittelverordnung //

D. MENTZER

(PEI)

Am 27. Januar 2007 trat die als Kinderarzneimittelverordnung bezeichnete Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 in Kraft. Ziel dieses europaweit gültigen Gesetzes ist es, die Entwicklung von Kinderarzneimitteln zu fördern und mehr Informationen über die Verwendung dieser Arzneimittel in den Zulassungsdokumenten bereitzustellen. Das Pädiatrische Komitee (PDCO) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und die EMA-Geschäftsstelle sind hier von großer Bedeutung. Seit rund zehn Jahren ist die Kinderarzneimittelverordnung in Kraft. Die Erfolge der Umsetzung der Kinderarzneimittelverordnung seit 2007 wurden in einem Bericht der Europäischen Kommission im Oktober 2017 veröffentlicht. Der Beitrag informiert über die Kinderarzneimittelverordnung und stellt Inhalte des Berichts der Europäischen Kommission vor.

ALLGEMEINE ASPEKTE DER MEDIKAMENTENENTWICKLUNG IN DER PÄDIATRIE

Das Fehlen von qualitativ hochwertigen und in klinischen Prüfungen in der pädiatrischen Population getesteten Arzneimitteln hat dazu geführt, dass eine Vielzahl von (nur für Erwachsene) zugelassenen Arzneimitteln im Kindesalter nicht angewendet werden können und damit Kindern potenziell wirksame Arzneimittel vorenthalten werden.^{1,2} Gleichzeitig ist es jedoch ethisch kaum vertretbar, die für Kinder nicht zugelassenen Arzneimittel, deren Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in der pädiatrischen Population durch kontrollierte klinische Prüfungen nicht eindeutig belegt sind, Kindern vorzuenthalten, wenn der Bedarf einer Arzneimitteltherapie medizinisch dringend angezeigt ist.³

Dies führt zu einem in der Behandlung von Kindern täglich wiederkehrenden Dilemma: einerseits den ethischen Bedenken, die dazu führen, dass eine klinische Prüfung in der pädiatrischen Population nicht durchgeführt wird, und andererseits dem Fehlen der wissenschaftlichen Evidenz aus klinischen Prüfungen und der damit begründeten Unsicherheit in der Nutzen-Risiko-Abwägung des angewendeten Arzneimittels in der Pädiatrie. Insbesondere für die Therapie- und Patientensicherheit in der Pädiatrie fehlen damit bei einer Vielzahl der Behandlungen evidenzbasierte Kenntnisse zur Sicherheit, Darreichungsform und Wirksamkeit der anzuwendenden Arzneimittel.

EU-KINDERGESETZGEBUNG ALS LÖSUNG

Vor dem Hintergrund der unzureichenden Anzahl von zugelassenen Arzneimitteln, die speziell für die Anwendung in der Pädiatrie geprüft worden waren, wurde in der Europäischen Union (EU) am 26. Dezember 2006 die Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 vom Europäischen Parlament und Europäischen Rat verabschiedet (nachfolgend Kinderarzneimittelverordnung). Sie trat am 27. Januar 2007 in Kraft.⁴ Ziel dieses Gesetzes ist es, die Entwicklung von Kinderarzneimitteln zu fördern und mehr Informationen über die Verwendung dieser Arzneimittel in den Zulassungsdokumenten bereitzustellen.

Der Pädiatrie-Ausschuss PDCO (Pediatric Committee) der EMA und die EMA selbst spielen bei der Umsetzung der Verordnung eine zentrale Rolle.⁵ Pharmazeutische Unternehmer müssen dem PDCO für jedes neue, bisher nicht in der EU zugelassene Arzneimittel ein pädiatrisches Prüfkonzept (Paediatric Investigation Plan, PIP) vorlegen, in dem das Konzept der Arzneimittelentwicklung für die Anwendung in der Pädiatrie zu beschreiben ist. Eine Ausnahme von der Verpflichtung zur Arzneimittelentwicklung

für Kinder kann vom PDCO durch die Genehmigung einer Freistellung (Waiver) in der beantragten Indikation gewährt werden.

In der Kinderarzneimittelverordnung ist festgelegt, dass in jedem Zulassungsantrag für ein neues, bisher nicht in der EU zugelassenes Arzneimittel vom Antragsteller ein Nachweis über eine genehmigte Freistellung oder ein genehmigter PIP der nationalen Zulassungsbehörde bzw. der EMA vorgelegt werden muss. Ohne endgültige Zustimmung (Opinion) des PDCO zum entsprechenden Entwicklungskonzept (PIP oder Waiver) können diese Arzneimittel demnach auch nicht für Erwachsene zugelassen werden.⁴

Ferner schreibt die Kinderarzneimittelverordnung vor, dass die analysierten Ergebnisse der klinischen Prüfungen, die basierend auf den Vorgaben der genehmigten PIPs durchgeführt wurden, veröffentlicht werden müssen. Die Veröffentlichung ist unabhängig vom Ausgang der Studien und der Bewertung im Sinne der Zulassung für die pädiatrische Population. Die Ergebnisse aus klinischen Prüfungen, die in einem PIP definiert sind, und die getroffenen Entscheidungen im Zulassungsverfahren bezüglich Indikationen, Kontraindikationen oder Warnhinweisen müssen in Absprache mit der zulassenden Behörde in der Produktinformation für diese Arzneimittel berücksichtigt werden.

Dahinter steht das Bestreben, alle Informationen aus der pädiatrischen Arzneimittelentwicklung der Bevölkerung und den behandelnden Ärzten möglichst transparent darzustellen.

BERICHT DER EUROPÄISCHEN KOMMISSION ZUR KINDERARZNEIMITTELVERORDNUNG

Die Erfolge der Umsetzung der Kinderarzneimittelverordnung seit 2007 wurden in einem Bericht der Europäischen Kommission am 26.10.2017⁶ veröffentlicht und werden kurz in den folgenden Abschnitten dargestellt. Der Bericht gibt einen umfassenden Überblick über die Auswirkungen der Kinderarzneimittelverordnung in Bezug auf die Entwicklung von Arzneimitteln für Kinder zehn Jahre nach ihrem Inkrafttreten. Darüber hinaus hat die EU-Kommission eine Untersuchung veranlasst, die den wirtschaftlichen Effekt der Kinderarzneimittelverordnung für die pharmazeutische Industrie und in den nationalen Gesundheitssystemen der EU-Mitgliedstaaten untersucht hat.

Mit der Veröffentlichung des Berichts geht ein mehrjähriges Projekt zu Ende, das vom PDCO und den Mitarbeitern der EMA-Geschäftsstelle kontinuierlich und durch die Zusammenstellung der Informationen für den EMA/PDCO-Zehnjahresbericht unterstützt wurde.⁷

RÜCKBLICK AUF ZEHN JAHRE KINDERARZNEIMITTELVERORDNUNG

Zwischen Juli 2007 bis Dezember 2016 wurden vom PDCO insgesamt 950 PIPs mit den jeweiligen Antragstellern diskutiert und in einer finalen PIP-Opinion (PIP-Entscheidung) vereinbart. Als Ergebnis dieser PIPs wurden in der EU insgesamt 221 neue Arzneimittel speziell für die Anwendung bei Kindern, einschließlich einer geeigneten Darreichungsform, zugelassen.

Die nachfolgende Tabelle zeigt deutlich den positiven Einfluss gesetzlicher Verpflichtungen zur Durchführung von Zulassungsstudien bei Kindern.

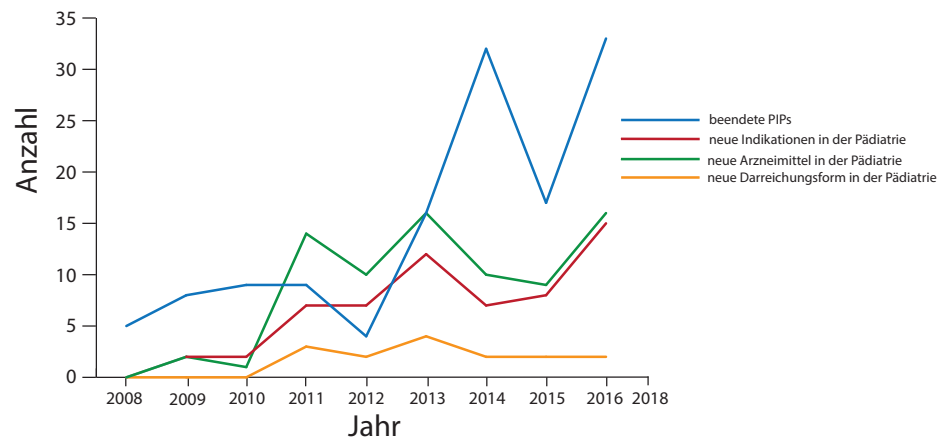
Tabelle:
Vergleich von Regionen mit
(*) und ohne (**) gesetzliche
Verpflichtung zur Durchfüh-
rung von Zulassungsstudien
für Kinder

Region mit Referenzzeitraum 2007–2016	Neue pädiatrische Zulassungen	Neue/zusätzliche pädiatrische Indikationen (Änderungsanzeigen)	Gesamtzahl der pädiatrischen Zulassungen und Änderungsanzeigen
EU*	80	141	221
USA*	76	173	249
Kanada**	38	107	145
Japan**	12	38	50

Im Gegensatz zu Kanada und Japan gibt es in den USA und in der EU gesetzliche Verpflichtungen für die Antragsteller einer Arzneimittelzulassung, die entsprechenden Zulassungen auch für Kinder zu beantragen, und daher deutlich mehr pädiatrische Zulassungen.

Gemessen an dem zehnjährigen Zeitraum wirken diese Zahlen auf den ersten Blick nicht überwältigend. Berücksichtigt man aber eine durchschnittliche Entwicklungszeit von ca. sieben Jahren von der ersten Testung am Menschen bis zur Zulassung eines Arzneimittels,⁸ dann ist anzunehmen, dass in den nächsten Jahren die Anzahl der Arzneimittelzulassungen für die Anwendung bei Kindern weiter steigen wird.

Abbildung 1:
Status der Arzneimittel-
entwicklungen gemäß
PIP-Opinion
Quelle: modifiziert nach⁶

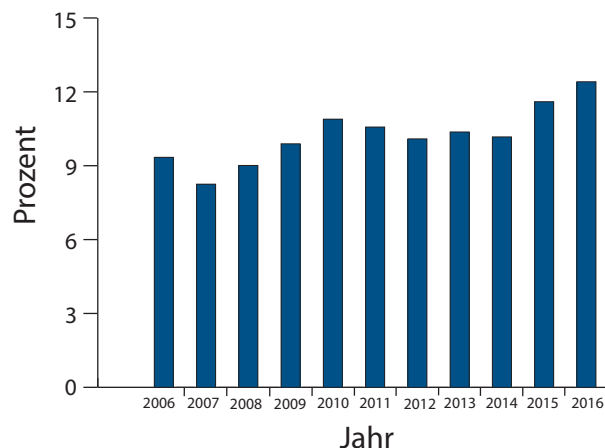


Entsprechend zeigt die Abbildung 1, dass in den letzten Jahren kumulativ die Anzahl der beendeten PIPs deutlich steigt und somit anzunehmen ist, dass die Arbeit des PDCO bei der EMA der vergangenen zehn Jahre weiterhin zu neuen Arzneimitteln und Indikationen in der Pädiatrie führen wird. Lediglich die Herstellung von altersentsprechenden neuen Darreichungsformen für die Anwendung in der Kinderheilkunde scheint zu stagnieren. Allerdings sind hierbei nur die Darreichungsformen berücksichtigt, die aus einer kompletten Neuentwicklung für die pädiatrische Population resultieren.

In Abbildung 2 ist der prozentuale Anteil der klinischen Prüfungen an Kindern gemessen an der Gesamtzahl klinischer Prüfungen in der EU dargestellt. Seit 2006 ist ein leichter Anstieg der Anzahl klinischer Prüfungen in der Pädiatrie zu erkennen, der jedoch vor dem Hintergrund sinkender Studienzahlen bei Erwachsenen als positives Signal zu werten ist.⁶

Es ist jedoch enttäuschend, dass in diesem Zeitraum nur drei pädiatrische Zulassungen eines Arzneimittels ohne Patentschutz (Paediatric Use Marketing Authorisation – PUMA) erteilt werden konnten. Diese

Abbildung 2:
Klinische Prüfungen in der
Pädiatrie gemessen an der
Gesamtzahl klinischer Prü-
fungen in der EU
Quelle: modifiziert nach⁶



REFERENZEN

1. Palmaro A et al.: Off-label prescribing in pediatric outpatients. *Pediatrics*. 2015 ;135(1):49-58
2. Magalhães J et al.: Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(1):1-13
3. Kurz R et al.: Ethics Working Group of Confederation of European Specialists in Paediatrics. Ethical issues in the daily medical care of children. *Eur J Pediatr*. 2006;165(2):83-86
4. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 27 December 2006 on medicinal products for paediatric use; http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf
5. EMA-Homepage mit Information zum Pädiatrischen Komitee; www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000265.jsp&mid=WC-0b01ac0580028e9d
6. State of Paediatric Medicines in the EU – Report from the Commission to the European Parliament and the Council; https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/paediatrics/docs/2017_childrenmedicines_report_en.pdf
7. A technical 10-year report to the European Commission prepared by the European Medicines Agency together with its Paediatric Committee; https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/paediatrics/docs/paediatrics_10_years_ema_technical_report.pdf
8. Paul SM et al.: How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(3):203-214
9. A study on the economic impact of the Paediatric Regulation; https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/paediatrics/docs/paediatrics_10_years_economic_study.pdf

Form der speziellen Zulassung für nicht patentgeschützte Arzneimittel wird mit einer Datenexklusivität der Zulassungsunterlagen für den PUMA-Zulassungsinhaber belohnt. Die Diskrepanz zwischen der Anzahl der Zulassungen von neuen, patentgeschützten Arzneimitteln und den patentfreien Arzneimitteln wird auf die unterschiedlichen Anreize, nämlich die sechsmonatige Verlängerung des Patentschutzes bei neuen Zulassungen im Vergleich zum Unterlagenschutz beim PUMA, zurückgeführt. Von den 950 vereinbarten PIPs betreffen 166 PIPs Therapeutika mit sogenannter Orphan Designation, d. h. einer Anerkennung als Therapeutikum für eine seltene Erkrankung. Bis Dezember 2016 resultierten 17 dieser 166 PIPs in Zulassungen für die ausschließliche Anwendung in der Pädiatrie. Damit erscheint das Konzept der europäischen Gesetzgebung für seltene Erkrankungen auch für die spezielle Arzneimittelentwicklung für die Anwendung an Kindern in bestimmten Situationen attraktiver zu sein als die PUMA-Zulassung. Darüber hinaus hat das PDCO mit den Antragstellern bei 486 Anträgen eine komplette Freistellung (Waiver) von der Entwicklung eines Arzneimittels für Kinder in einem oder mehreren Krankheitsbildern vereinbart. In sechs Prozent der beim PDCO eingereichten Anträge auf Freistellung hat das PDCO der Freistellung nicht zugestimmt und einen PIP mit dem jeweiligen Antragsteller vereinbart.

FAZIT

Der Zehnjahresbericht der EU-Kommission beschreibt die positiven Auswirkungen der Kinderarzneimittelverordnung auf die Entwicklung von Kinderarzneimitteln in der EU. Die Verordnung hat dafür gesorgt, dass die Entwicklung der Kinderarzneimittel zu einem integralen Bestandteil der Gesamtentwicklung von Arzneimitteln wurde.

Die Durchführung von klinischen Prüfungen in der Pädiatrie zur Erforschung von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln ist seit Einführung der Kinderarzneimittelverordnung ein verpflichtender Bestandteil für die Zulassung neuer Arzneimittel in der EU und ist damit zu einem evidenzbasierten Bestandteil für die Nutzen-Risiko-Bewertung bei der Zulassung geworden.

Darüber hinaus können, basierend auf den Ergebnissen aus den kontrollierten klinischen Prüfungen, bestehende Wissenslücken bei der Behandlung von Kindern weiter geschlossen werden und damit wird die Arzneimitteltherapie in der Pädiatrie sicherer gemacht werden.

Dieses Ergebnis wäre ohne eine spezifische Gesetzgebung nicht erreicht worden, was im Vergleich der Regionen mit Gesetzgebung (USA und EU) und ohne Gesetzgebung (Japan und Kanada) deutlich wird.

Ferner wurde in einer separaten Untersuchung zur finanziellen Auswirkung der Kinderarzneimittelverordnung beschrieben, dass auch aus sozioökonomischer Sicht die Kinderarzneimittelverordnung insgesamt positive Ergebnisse für Zulassungsinhaber und die nationalen Gesundheitssysteme geliefert hat.⁹

Den Schlussfolgerungen des Berichtes der EU-Kommission kann entnommen werden, dass diese Auswertung nicht das Ende, sondern einen wesentlichen Zwischenschritt in der wissenschaftlichen und sozioökonomischen Debatte über eine gemeinsame Vision hinsichtlich der in der Zukunft anzuwendenden Parameter für die Entwicklung von Kinderarzneimitteln darstellt.

Als nächster Schritt werden die EU-Kommission und die EMA-Geschäftsstelle gemeinsam mit dem PDCO einen Aktionsplan zur weiteren Optimierung der Umsetzung der Verordnung ausarbeiten.

// Der Sturz als unerwünschte Arzneimittelwirkung im Alter – Bedeutung pharmakogenetischer Risikofaktoren //

K.S. JUST

(BfArM)

J. BROCKMÖLLER

(Universitätsmedizin
Göttingen, Institut für
Klinische Pharmakologie)

J.C. STINGL

(BfArM)

Arzneimittelnebenwirkungen (unerwünschte Arzneimittelwirkungen, UAW) treten häufig bei älteren Menschen auf. Gründe hierfür mögen in der veränderten Pharmakokinetik und -dynamik wie auch in potenziellen Arzneimittelinteraktionen liegen. Auch wird die Bedeutung pharmakogenetischer Faktoren für die Vulnerabilität bezüglich UAW zunehmend in den Fokus gerückt. Es ist nicht leicht zu erkennen, wenn eine klinische Symptomatik mit der Arzneimitteltherapie zusammenhängt. Gerade im Alter werden UAW daher nicht immer bemerkt. Insbesondere wird ein Sturz oft nicht als eine UAW oder als Folge einer UAW erkannt. Dabei sind hiervon vor allem ältere Menschen betroffen.

UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN IM ALTER

Ältere Menschen nehmen häufig viele Arzneimittel täglich ein (Polypharmazie).¹ Eine groß angelegte bundesweite Umfrage zeigte, dass auch in Deutschland mit höherem Alter der Gebrauch sowie die Anzahl der gebrauchten Arzneimittel ansteigen.² Gerade ältere Menschen haben dabei ein hohes Risiko für UAW.^{3,4} Diese sind oft schwerwiegend. Ältere Patienten werden aufgrund einer UAW stationär häufiger als jüngere Patienten aufgenommen.

Bis zu 95 Prozent der UAW können als dosisabhängige Typ-A-Reaktionen klassifiziert werden.⁵ Gerade beim älteren Menschen sind UAW im Zusammenhang mit hohen verabreichten Dosen zu beobachten.⁶ Pharmakokinetische, -dynamische sowie -genetische Besonderheiten können Dosisanpassungen notwendig machen.⁷⁻⁹ Einige dieser Aspekte beruhen auf physiologischen, natürlich im Alter auftretenden Veränderungen. Hierzu gehört beispielsweise der erhöhte pH des Magensaftes und die verzögerte Magen-Darm-Passage, was die Absorption eines Arzneimittels reduzieren kann. Der erhöhte Anteil von Körperfett bzw. der reduzierte Anteil von Körperwasser kann die Verteilung und die Konzentration eines Wirkstoffes im Blut verändern. Das reduzierte Albumin im Serum verringert auch die Transportkapazität von Arzneimitteln, die proteingebunden transportiert werden. Die reduzierte Durchblutung der Leber und Nieren und die verringerte glomeruläre Filtrationsrate können zum Teil deutliche Auswirkungen auf die Verstoffwechslung und die Ausscheidung eines Arzneimittels haben (Abbildung 1).⁹

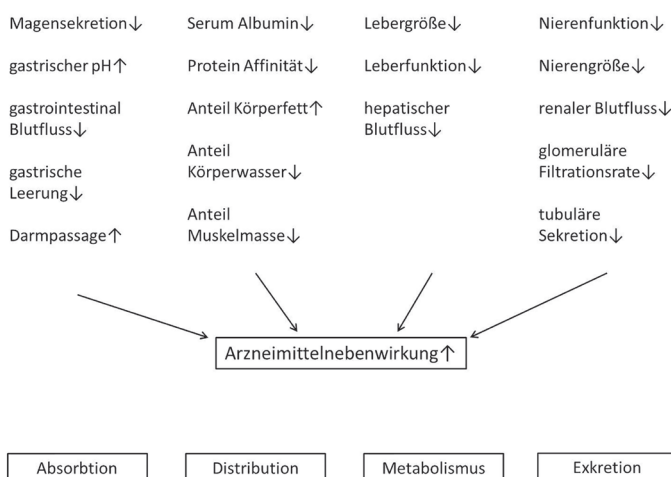


Abbildung 1:
Potenzielle, intrinsische
Einflussgrößen für vermehrte
unerwünschte Arzneimittel-
wirkungen im Alter

Quelle: Just, KS

Daher kann die individuelle Exposition mit einem Arzneimittel im Rahmen seiner Anwendung im Alter deutlich schwanken und damit das Risiko für die Entstehung einer UAW erhöhen.

Die Arbeitsgruppe Pharmakogenomik der Forschungsabteilung des BfArM beschäftigt sich mit Vulnerabilitätsfaktoren des älteren Menschen hinsichtlich des UAW-Risikos. Hierbei stehen insbesondere pharmakogenetische Faktoren im Fokus. Ob und, wenn ja, in welchem Ausmaß individuelle pharmakogenetische Besonderheiten des älteren Menschen die Therapie beeinflussen und das Auftreten von UAW erhöhen können, ist unklar. Um sich dieser Fragestellung zu nähern, analysierte die Arbeitsgruppe Substanzen, die in Zusammenhang mit arzneimittelassoziierten Stürzen im Alter zu stehen scheinen, im Hinblick auf pharmakogenetische Besonderheiten. Hierzu wurden insbesondere Publikationen zu pharmakogenetischen Besonderheiten im Alter gesucht und ausgewertet. Dafür wurden existierende, auf genetischen Varianten beruhende Therapieempfehlungen durchgearbeitet und mit Studien zu arzneimittelassoziierten Stürzen im Alter verglichen. Diese Analyse wurde erstellt und als Übersichtsarbeit publiziert.¹⁰ Weitere Auswertungen hinsichtlich arzneimittelassoziiierter Stürze und pharmakogenetischer Profile sind bezogen auf Alterskollektive, wie beispielsweise aus der Kohorte der ActiFE-Ulm-Studie, geplant.¹¹

DER STURZ ALS UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNG

Stürze können im Alter folgenschwer sein. Sie können Frakturen und schwere Blutungen zur Folge haben und stellen damit eine häufige Ursache für Pflegebedürftigkeit und Tod dar.¹² Gerade ältere Menschen erholen sich oft nicht mehr vollständig von einem Sturz. Pflegeheimaufnahmen resultieren häufiger aus Stürzen, die zu einer Aufnahme ins Krankenhaus geführt haben, als stationäre Aufenthalte im Krankenhaus aufgrund von anderen Ursachen.¹³

Das Risiko zu stürzen ist mit dem Gebrauch einiger Arzneimittel im Alter assoziiert.¹² Dabei werden diese Arzneimittel auch von jüngeren Patienten eingenommen; aber im Alter steigt das Risiko, unter der Medikation zu stürzen. In diesem Zusammenhang sollten Antidepressiva, Antipsychotika, Sedativa und Hypnotika, aber auch Opioide, Sulfonylharnstoffe, Antiepileptika, Antiparkinsonmittel und Cholinesterasehemmer bedacht werden.^{10, 12} Hierzu tragen einige Faktoren bei, die nicht nur mit Medikamenten und deren Metabolismus, sondern auch mit dem Gesundheitszustand des alten Menschen in Verbindung stehen. Insbesondere können kognitive Dysfunktionen, Seh- oder Hörstörungen sowie Störungen des Gleichgewichtsorgans und des Muskel-, des Skelett- und des Nervensystems dazu beitragen, dass der ältere Mensch vulnerabler auf Arzneimittel reagiert und stürzt. Dass fatalerweise gerade bei älteren Menschen schwerwiegende Folgen auftreten, kann unter anderem auf chronische Erkrankungen, wie Osteoporose, therapeutische Regime, wie Antikoagulation, oder auf rezidivierende Infektionen, wie Pneumonien oder Harnwegsinfekte und damit assoziiert eine erhöhte Vulnerabilität, zurückgeführt werden. Die umsichtige Dosierung einiger Medikamente mag helfen, das Risiko für arzneimittelassoziierte Stürze zu reduzieren.^{14, 15}

PHARMAKOGENETISCHE BETEILIGUNG

Gerade psychotrope Substanzen, für die es die stärkste Evidenz hinsichtlich des Sturzrisikos bei älteren Menschen gibt, zeigen eine große Variabilität im Metabolismus aufgrund von pharmakogenetischen Polymorphismen.^{7, 16} Für eine Reihe von sturzassoziierten Medikamenten sind genetische Polymorphismen von arzneistoffmetabolisierenden Enzymen, wie Cytochrom-P450 (CYP) 2D6, CYP2C9 oder CYP2C19, bekannt.¹⁰ Auch existieren in einigen Fällen bereits Leitlinien zur Dosisanpassung an den jeweiligen Genotyp.¹⁷ Hierbei sind für Antidepressiva insbesondere Polymorphismen bei CYP2D6 und

CYP2C19 zu bedenken. Für einige Antipsychotika gibt es Empfehlungen zur Anpassung der Therapie bei CYP2D6-Polymorphismen.¹⁷ Bei Sedativa scheinen Polymorphismen von CYP2C19 und CYP3A4/5 eine Rolle zu spielen.¹⁰ Ferner gibt es für eine Reihe von Opioiden Dosisempfehlungen hinsichtlich CYP2D6 und für Sulfonylharnstoffe bezüglich CYP2C9-Polymorphismen.¹⁷ In Rahmen von Antiepileptika scheinen CYP2C9 und CYP2C19 von Bedeutung zu sein.¹⁰ Des Weiteren wird CYP2D6 im Metabolismus von Cholinesterasehemmern eine Rolle zugesprochen (Tabelle).¹⁰

Tabelle: Beispiele für die Therapie beeinflussende CYP-Enzym-Polymorphismen von sturzassoziierten Arzneimitteln

Quelle: basierend auf¹⁰ und¹⁷

Wirkstoffgruppe	Polymorphismen
Antidepressiva	CYP2D6, CYP2C19
Antipsychotika	CYP2D6
Sedativa	CYP2C19, CYP3A4/5
Opioide	CYP2D6
Sulfonylharnstoffe	CYP2C9
Antiepileptika	CYP2C9, CYP2C19
Cholinesterasehemmer	CYP2D6

Die Polymorphismen der CYP-Enzyme führen in der Regel zu Unterschieden in der Wirkstoffexposition und können daher ohne Dosisanpassung zu Nebenwirkungen führen. Dabei wird unterschieden, ob ein Individuum einen Wirkstoff pharmakogenetisch bedingt normal (extensive), schnell (ultra rapid), verzögert (intermediate) oder verlangsamt bis gar nicht (poor) verstoffwechselt. Untersuchungen zur pharmakogenetischen Variabilität resultieren aus Studien und Untersuchungen, die in erster Linie mit jungen Teilnehmern gemacht wurden. Oft ist unklar, inwieweit sich die Schlussfolgerungen zur Bedeutung der Pharmakogenetik auf den älteren Menschen übertragen lassen.

Die Rolle von spezifischen Genen und Polymorphismen im Alter könnte möglicherweise einen anderen Stellenwert besitzen als bei jungen Menschen. Möglicherweise zeigen einige der CYP-Enzyme im Alter eine reduzierte Aktivität. Allerdings ist die Datenlage inkonsistent.¹⁸ Infektionen und inflammatorische Prozesse scheinen jedoch zu reduzierter Aktivität von CYP-Enzymen zu führen. Besonders die Zytokine Interleukin(IL)-1 β , TNF- α und IL-6 führen zum Herunterregulieren der Aktivität vieler CYP-Enzyme.¹⁹ Gerade in der Pathogenese der Gebrechlichkeit (frailty syndrome) wird dem Immunsystem und seinen Zytokinen eine bedeutende Rolle zugeschrieben.²⁰ Des Weiteren ist auch durch im Alter auftretende Mehrfachmedikationen von Arzneimittelinteraktionen auszugehen, die ebenso Auswirkung auf die CYP-Enzyme haben können. Einige Studien deuten darauf hin, dass Arzneimittelinteraktionen zu einer reduzierten Verstoffwechslung von Arzneimitteln durch Hemmung der CYP-Enzyme führen. Innerhalb von Studien konnte unter Mehrfachmedikation durch CYP-Inhibierung ein vermehrtes Auftreten von Langsam-Metabolisierern um den Faktor sieben bis zehn gezeigt werden.^{21, 22}

Folglich ist zu erwarten, dass der ältere Mensch aufgrund unterschiedlicher Faktoren häufiger einen niedrigeren Metabolismus von Arzneimitteln aufweist, was sich zusätzlich zu einem pharmakogenetischen Polymorphismus auswirkt (Abbildung 2).

REFERENZEN

1. Hajjar ER et al.: Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2007;5:345-351

2. RKI (Hrsg.): Knopf H, Melchert H-U: Bundes-Gesundheitssurvey: Arzneimittelgebrauch; www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBE-DownloadsB/arzneimittelgebrauch.pdf?__blob=publicationFile (Zugriff 29.09. 2017)

3. Gurwitz JH et al.: Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *Jama.* 2003;289:1107-1116

4. Gurwitz JH et al.: The incidence of adverse drug events in two large academic long-term care facilities. *Am J Med.* 2005;118:251-258

5. Pirmohamed M et al.: Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ.* 2004;329:15-19

6. Herings RM et al.: Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures: dosage more important than elimination half-life. *Arch Intern Med.* 1995;155:1801-1807

7. Kirchheiner J et al.: Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry.* 2004;9:442-473

8. Turnheim K: When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol.* 2003;38:843-853

9. Klotz U: Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev.* 2009;41:67-76

10. Just KS et al.: Falls: the adverse drug reaction of the elderly and the impact of pharmacogenetics. *Pharmacogenomics.* 2017;18:1281-1297

11. Denkinger MD et al.: Accelerometer-based physical activity in a large observational cohort-study protocol and design of the activity and function of the elderly in Ulm (ActiFE Ulm) study. *BMC Geriatr.* 2010;10(1):50

12. Huang AR et al.: Medication-related falls in the elderly. *Drugs Aging.* 2012;29:359-376

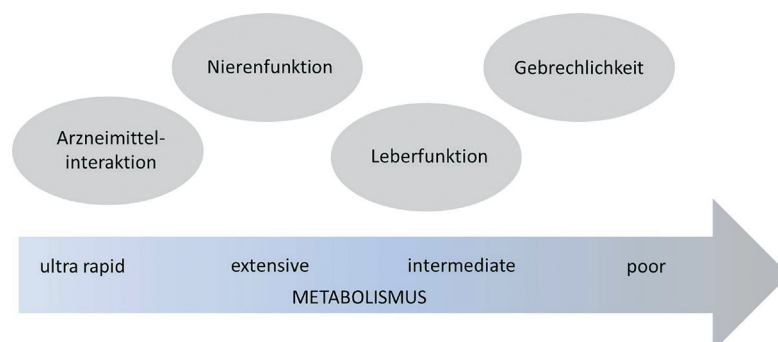


Abbildung 2:
Potenzielle Faktoren der Verzögerung des Arzneistoffmetabolismus im Alter

Quelle: Just, KS

Dosisanpassungen wären daher für eine Vielzahl von sturzassozierten Arzneistoffen zu beachten. Möglicherweise könnte damit das Auftreten von UAW, wie zum Beispiel Stürze im Alter, reduziert werden. Hierfür werden jedoch zuerst noch weitere Studien benötigt.

FAZIT

Es ist anzunehmen, dass die Rolle von Genen und Polymorphismen von arzneistoffmetabolisierenden CYP-Enzymen bei älteren im Vergleich zu jüngeren Personen abweichen. Phänotypisch ist davon auszugehen, dass mehr Langsam-Metabolisierer unter den gebrechlichen und älteren Menschen zu erwarten sind, die viele Arzneimittel gleichzeitig einnehmen. Damit steigt auch das Risiko für Arzneimittelnebenwirkungen wie Stürze. Biomarker für Gebrechlichkeit könnten eventuell helfen, Patienten zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für arzneimittelassoziierte Stürze aufweisen. Auch sollte das Augenmerk auf Arzneimittelinteraktionen gelegt werden.

13. Gill TM et al.: Association of injurious falls with disability outcomes and nursing home admissions in community-living older persons. *Am J Epidemiol.* 2013;178:418-425

14. Sterne CS et al.: Dose-response relationship between selective serotonin re-uptake inhibitors and injurious falls: a study in nursing home residents with dementia. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73:812-820

15. Hartholt KA et al.: Drug-induced falls in older persons: is there a role for therapeutic drug monitoring? *Ther Adv Drug Saf.* 2016;7:39-42

16. Kirchheiner J et al.: Pharmacogenetics-based therapeutic recommendations – ready for clinical practice? *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4:639-647

17. PharmGKB; www.pharmgkb.org/view/dosing-guidelines.do?source=# (Zugriff 18.10.2017)

18. Kinirons M et al.: Drug metabolism and ageing. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57:540-544

19. Aitken AE et al.: Regulation of drug-metabolizing enzymes and transporters in inflammation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2006;46:123-149

20. Clegg A et al.: Frailty in elderly people. *Lancet.* 2013;381:752-762

21. Preskorn SH et al.: Cytochrome P450 2D6 phenocopy is common in patients being treated for depression: implications for personalized medicine. *J Clin Psychiatry.* 2013;74:614-621

22. Klieber M et al.: CYP2C19 Phenoconversion by Routinely Prescribed Proton Pump Inhibitors Omeprazole and Esomeprazole: Clinical Implications for Personalized Medicine. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015;354:426-430

NEUES IN KÜRZE

EUROPÄISCHE KOMMISSION BESCHLIESST EINSCHRÄNKUNGEN BEI DER ANWENDUNG VON LINEAREN GADOLINIUMHALTIGEN KONTRASTMITTELN

Gadoliniumhaltige Kontrastmittel werden in der Magnetresonanztomografie und Magnetresonanztomografie eingesetzt, um ein klares Bild des Körperinneren zu erhalten. Sie gelten prinzipiell als sicher und gut verträglich, können aber in seltenen Fällen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion als Nebenwirkung zu einem lebensbedrohlichen Syndrom, der nephrogenen systemischen Fibrose, führen. Darüber hinaus weisen präklinische und klinische Daten auf eine Anreicherung von Gadolinium in verschiedenen Geweben, einschließlich Haut, Leber, Nieren, Muskeln und Knochen, hin. Im Jahr 2014 wurde erstmals publiziert, dass es bei Patienten nach mehrfachen, kontrastmittelverstärkten MRT-Scans zu erhöhten Signalintensitäten in bestimmten Gehirnregionen, besonders im Nucleus dentatus und im Globus pallidus, kommen kann. Gadolinium wurde in Proben von Gehirngewebe auch direkt massenspektrometrisch und mikroskopisch nachgewiesen. Die neuen Daten zur Akkumulation von Gadolinium im Gehirn führten im März 2016 zu einer Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses gadoliniumhaltiger Kontrastmittel auf europäischer Ebene durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA). Das BfArM berichtete darüber umfassend im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 1/2017. Einige der Zulassungsinhaber, die von der Empfehlung des PRAC vom März 2017 betroffen waren, haben eine nochmalige Bewertung der vorliegenden Daten beantragt. Die Risikobewertung des PRAC wurde im Juli 2017 mit einer modifizierten Empfehlung abgeschlossen und im selben Monat durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA bestätigt. Die Empfehlung wurde von der Europäischen Kommission diskutiert, die nun eine final bindende Entscheidung für die europäischen Mitgliedstaaten getroffen hat.

Zurzeit gibt es keine eindeutige Evidenz dafür, dass Gadoliniumablagerungen im Gehirn bei Patienten Schaden verursacht haben. Um aber potenziellen Risiken infolge solcher Ablagerungen vorzubeugen, wurde vom PRAC und dem CHMP empfohlen, dass für die intravenös anzuwendenden, linearen Kontrastmittel Gadodiamid, Gadopentetsäure und Gadoversetamid die Zulassungen in der EU ruhen sollen. Diese Maßnahme führt dazu, dass die betroffenen Kontrastmittel vom Markt genommen werden. Außerdem soll das Anwendungsgebiet des linearen Kontrastmittels Gadobensäure auf die Leberbildung eingeschränkt werden (siehe Tabelle Seite 45).

Das Ruhen bzw. die Einschränkung der Zulassungen können aufgehoben werden, wenn Daten vorgelegt werden, die einen zusätzlichen signifikanten Nutzen der betroffenen Kontrastmittel beweisen, oder wenn die Kontrastmittel so verändert wurden, dass diese Gadolinium nicht mehr signifikant freisetzen oder in Geweben ablagern.

Das lineare Kontrastmittel Gadoxetsäure ist ausschließlich für Leberbildungen zugelassen und kann dafür weiterhin angewendet werden. Aufgrund der sehr niedrigen Gadoliniumdosis kann außerdem Gadopentetsäure wie bisher

intraartikulär verabreicht werden. Die sogenannten makrozyklischen Kontrastmittel (Gadobutrol, Gadotersäure und Gadoteridol) haben eine geringere Neigung, Gadolinium freizusetzen, als lineare Kontrastmittel und können weiterhin in ihren jetzigen Indikationen angewendet werden. Allerdings sollten auch diese Kontrastmittel nur eingesetzt werden, wenn eine kontrastmittelfreie Bildgebung als nicht ausreichend erachtet wird und nur in der niedrigsten Dosierung, die für eine ausreichende Kontrastverstärkung notwendig ist.

Die Europäische Kommission hat das Gutachten des CHMP im November 2017 diskutiert und mehrheitlich entschieden, die Empfehlung des CHMP umzusetzen. Das Ruhen der Zulassung für die intravenös anzuwendenden, linearen Kontrastmittel Gadodiamid, Gadopentetsäure und Gadoversetamid und die Einschränkung des Anwendungsgebietes des linearen Kontrastmittels Gadobensäure auf die Leberdarstellung ist in allen EU-Mitgliedstaaten zu realisieren. Sollten bestimmte Kontrastmittel von einzelnen Mitgliedstaaten als kritisch für die Patientenversorgung eingeschätzt werden, kann in diesen Mitgliedstaaten das Ruhen der Zulassung bis zu zwölf Monate verzögert werden. Für die Bundesrepublik Deutschland wird das BfArM anordnen, dass das Ruhen der Zulassung bis zum 28.02.2018 umzusetzen ist. Die betroffenen Zulassungsinhaber haben die Möglichkeit, gegen die Entscheidung der EU-Kommission gerichtlich vorzugehen.

NEUES IN KÜRZE

Tabelle: Übersicht über die Entscheidung der Europäischen Kommission für die einzelnen gadoliniumhaltigen Kontrastmittel

Produkt	Struktur (Anwendungsart)	Entscheidung
Dotarem® (Gadotersäure)	makrozyklisch (i. v.)	Erhalt der Zulassung
Artirem®/Dotarem® (Gadotersäure)	makrozyklisch (intraartikulär)	Erhalt der Zulassung
Gadovist® (Gadobutrol)	makrozyklisch (i. v.)	Erhalt der Zulassung
ProHance® (Gadoteridol)	makrozyklisch (i. v.)	Erhalt der Zulassung
Primovist® (Gadoxetsäure)	linear (i. v.)	Erhalt der Zulassung
Magnevist® (Gadopentetsäure)	linear (intraartikulär)	Erhalt der Zulassung
Magnevist® (Gadopentetsäure)	linear (i. v.)	Ruhen der Zulassung
Omniscan® (Gadodiamid)	linear (i. v.)	Ruhen der Zulassung
OptiMARK® (Gadoversetamid)	linear (i. v.)	Ruhen der Zulassung
MultiHance® (Gadobensäure)	linear (i. v.)	Einschränkung auf Leberbildgebung

ALLOPURINOL – HINWEISE ZUM AUFTRETEN SCHWERER HAUTREAKTIONEN BEI VERSCHIEDENEN ETHNISCHEN GRUPPEN

Der Wirkstoff Allopurinol wird zur Behandlung der Gicht sowie bei primärer und sekundärer Hyperurikämie eingesetzt.

Kürzlich erfolgte auf europäischer Ebene die Bewertung eines regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichtes (PSUSA-Verfahren) zum Wirkstoff Allopurinol. Im Ergebnis des Verfahrens wurden Änderungen der Produktinformationen beschlossen, um u. a. dem aktuellen Wissensstand zum Risiko von Allopurinol-bedingten schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen (SCAR) bei asiatischen Subpopulationen Rechnung zu tragen.

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen wie das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), die toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) oder das DRESS-Syndrom (Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) sind bekannte Nebenwirkungen unter Allopurinoltherapie und bereits entsprechend in den Produktinformationen aufgeführt. Neuere Daten belegen eine Korrelation des Auftretens von SCAR mit dem HLA-B*5801-Allel unter Allopurinolbehandlung, die jedoch bei unterschiedlichen Populationen unterschiedlich hoch ist. Das HLA-B*5801-Allel tritt besonders bei Han-Chinesen, Thai und Koreanern relativ häufig auf, wohingegen die Häufigkeit bei der europäischen und japanischen Population eher niedrig ist. Vor dem Hintergrund neuerer Daten, die einen Nutzen eines HLA-B*5801-Screenings vor Beginn der Allopurinoltherapie für Patienten asiatischer Herkunft mit hoher Prävalenz dieses Allels belegen, sollte ein Screening auf HLA-B*5801 vor Beginn einer Behandlung mit Allopurinol erwogen werden. Eine chronische Nierenkrankheit kann das Risiko bei diesen Patienten möglicherweise noch weiter erhöhen. Falls keine Möglichkeit zur Genotypisierung besteht, sollten die Notwendigkeit und der Nutzen einer Therapie für diese Patientengruppe sorgfältig abgewogen werden. Für andere Patientenpopulationen ist die Genotypisierung nicht etabliert.

Neben den Änderungen zu der oben dargestellten Thematik wurden im Verfahren noch weitere Änderungen der Produktinformationen, die die Abschnitte Warnhinweise, Wechselwirkungen, Schwangerschaft/Stillzeit und Nebenwirkungen betreffen, beschlossen. Der genaue Wortlaut aller erforderlichen Änderungen sowie die zugrunde liegende wissenschaftliche Schlussfolgerung sind auf der Website der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) abrufbar (www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/Periodic_safety_update_single_assessment/2017/10/WC500237281.pdf).

NEUE SIGNAL-EVALUATION: AUFTRETEN EINES LUPUS-ÄHNLICHEN SYNDROMS UNTER DER THERAPIE MIT HUMANEN IMMUNGLOBULINPRÄPARATEN

Seit einiger Zeit wird über das Auftreten eines Lupus-ähnlichen Syndroms (Lupus-like syndrome) im Zusammenhang mit der Therapie mit normalen Immunglobulinpräparaten vom Menschen in der Literatur berichtet.^{1, 2} Ein Lupus-ähnliches Syndrom wurde bisher nicht mit Immunglobulinen, wohl aber mit einer Reihe anderer Medikamente in Verbindung gebracht. Van der Molen et al.¹ berichteten von dem Fall einer Patientin unter langjähriger Immunglobulintherapie wegen eines variablen Immundefektsyndroms (CVID), die plötzlich Symptome eines medikamenteninduzierten Lupus erythematodes entwickelte. Adrichem et al.² berichteten über sechs Fälle von kutanem Lupus erythematodes unter Therapie mit Immunglobulinen bei Patienten mit chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP).

Basierend auf der Publikation von van der Molen et al.¹ wurde das Signal vom Ausschuss für die Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) vorläufig bestätigt. Die Zulassungsinhaber wurden aufgefordert, weitergehende Informationen vorzulegen.

In der Diagnostik des systemischen Lupus erythematodes (sLE) spielen insbesondere Anti-ss-Antikörper (anti-single-strand) und Anti-ds-Antikörper (anti-double-strand) eine bedeutende Rolle. Ausgehend von dem o.g. Fall haben van der Molen et al.¹ systematisch Immunglobulinpräparate auf

das Vorhandensein von Anti-ss- und Anti-ds-Antikörpern untersucht. Die Autoren fanden abhängig vom Spenderpool und vom Produkt teilweise sehr hohe Konzentrationen dieser beiden spezifischen Lupus-erythematodes-Antikörper. Die Konzentration der vorhandenen Antikörper in den einzelnen Immunglobulinpräparaten scheint je nach Spenderzusammensetzung beträchtlich zu schwanken und relevante Konzentrationen dieser Antikörper treten auch bei scheinbar gesunden Spendern auf.

Ein Lupus-like-syndrome ist eine medikamentös ausgelöste Variante eines systemischen oder kutanen Lupus erythematodes mit einem ähnlichen klinischen und labortechnischen Erscheinungsbild (Anti-ss-Antikörper, Anti-ds-Antikörper). Ihr Auftreten ist seit ca. 30 Jahren³ bekannt und wird mittlerweile mit zahlreichen Medikamenten unterschiedlicher Produktklassen in Verbindung gebracht: Chemotherapeutika wie Diuretika (Hydrochlorothiazid), Antihypertensiva (Ca-Kanalblocker, Minoxidil, Dihydralazin), Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin), Anti-Psychotika (Sertralin), Antiarrhythmika (Procain) aber auch Biologika wie TNF- α -Inhibitoren (Infliximab, Etanercept). Die Latenzzeit beträgt mehrere Monate bis Jahre, da bei allen diesen Medikamenten ein multifaktorieller autoimmunitätsinduzierender Mechanismus vermutet wird, der noch nicht vollständig aufgeklärt werden konnte. Wesentliche, das Entstehen eines arzneimittelin-

duzierten Lupus-ähnlichen Syndroms begünstigende Faktoren scheinen ein Langsam-Acetylierer-Status des Patienten, fortgeschrittenes Alter sowie ein HLA-8.1-Haplotyp zu sein.

Die bisher hauptsächlich diskutierten Hypothesen für die Auslösung eines arzneimittelinduzierten Lupus-ähnlichen Syndroms wie Polymorphismen des Cytochrom-P450-Systems, die zur Entstehung toxischer Metabolite führen,⁴ bieten kein Erklärungsmodell für die Entstehung eines Lupus-ähnlichen Syndroms unter der Therapie mit Immunglobulinen.

Eine mögliche Erklärung wäre, wie in der Publikation von van der Molen et al.¹ postuliert und für die betroffene Patientin auch nachgewiesen wurde, dass die auslösenden Antikörper mit den Immunglobulinen selbst zugeführt werden und bei entsprechend hohen Konzentrationen ein Lupus-ähnliches Syndrom auslösen.

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) wird sich mit diesem Thema befassen.

REFERENZEN

1. van der Molen RG et al.: Anti-SSA antibodies are present in immunoglobulin preparations. *Transfusion*. 2015;55(4):832-837
2. Adrichem ME et al.: Drug-induced cutaneous lupus erythematosus after immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a case series. *J Peripher Nerv Syst*. 2017;22(3):213-218
3. Reed BR et al.: Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with hydrochlorothiazide therapy. *Ann Intern Med*. 1985;103(1):49-51
4. Rubin RL: Drug-Induced Lupus Erythematosus. *Toxicology*. 2005;209(2):135-147

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

47

15.12.2017 **PARACETAMOLHALTIGE ARZNEIMITTEL MIT MODIFIZIERTER FREISETZUNG: MASSNAHMEN ZUR RISIKOMINIMIERUNG UND SCHADENSREDUKTION BEI ÜBERDOSIERUNG – ENTSCHEIDUNG DER CMDH**

Die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) bestätigt die PRAC-Empfehlung, dass die Zulassung paracetamolhaltiger Arzneimittel mit modifizierter oder verlängerter Freisetzung (der Wirkstoff Paracetamol wird über einen längeren Zeitraum freigesetzt als bei üblichen schnell freisetzenden Produkten) ruhen soll. Da es sich um eine nicht einstimmige Entscheidung der CMDh handelt, wird diese von der EMA an die EU-Kommission zum Erlass eines bindenden Durchführungsbeschlusses übermittelt.

Paracetamolhaltige Arzneimittel mit modifizierter Freisetzung sind in verschiedenen EU-Mitgliedstaaten, nicht aber in Deutschland, zugelassen bzw. im Verkehr.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

14.12.2017 **ELIGARD® (LEUPRORELINACETAT): MEDIKATIONSFEHLER DURCH ÜBERDREHEN DER SICHERHEITSNADEL**

Die Firma Astellas informiert in einem Rote-Hand-Brief über Medikationsfehler, die in Zusammenhang mit Flüssigkeitsaustritt des Arzneimittels aus der Spritze berichtet worden waren. Wenn der Nadelansatz der Sicherheitsnadel bei der Rekonstitution überdreht wird, kann er brechen. Dadurch kann es zum Auslaufen des Arzneimittels während der Injektion und infolgedessen zu Unterdosierung kommen. Es ist wichtig, dass die in der aktualisierten Produktinformation beschriebenen Schritte bei der Rekonstitution genau befolgt werden. Bei Verdacht auf fehlerhafte Handhabung von Eligard® sollte der Testosteronspiegel kontrolliert werden.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

12.12.2017 **XOFIGO® (RADIUM-223-DICHLORID): ERHÖHTES RISIKO VON TODESFÄLLEN UND FRAKTUREN IN EINER RANDOMISIERTEN KLINISCHEN STUDIE ZU XOFIGO® IN KOMBINATION MIT ABIRATERON-ACETAT UND PREDNISON/PREDNISOLON**

Die Firma Bayer informiert über ein erhöhtes Auftreten von Todesfällen und Frakturen in einer randomisierten klinischen Studie (15396/ERA-223-Studie) bei Patienten mit chemotherapienaivem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC), die Radium-223-dichlorid (Xofigo®) in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon erhielten. Bis zur vollständigen Auswertung der Studiendaten wird empfohlen, Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom nicht mit Radium-223-dichlorid in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon zu therapieren.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

08.12.2017 **FÄLSCHUNGEN DES ARZNEIMITTELS VELCADE® 3,5 MG PULVER ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONS-LÖSUNG (BORTEZOMIB) IN DEUTSCHLAND ENTDECKT – ERGÄNZUNG**

Das BfArM hat weitere Informationen im Fälschungsfall des Arzneimittels VELCADE® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung erhalten. Gefälschte Ware wurde erneut beim Parallelvertreiber Haematop Pharm in Brandenburg aufgefunden. Neben den fünf bereits bekannten Originalchargen mit den Bezeichnungen GGZT800, GCZTQ00, FGZSL01, FJZT800 und GCZTU00 ist hier nun die Originalcharge FGZSK00 (Verfallsdatum: 06/2018) wegen Fälschungsmerkmalen auffällig geworden. Wie bei den schon bekannten Fälschungen von Velcade handelt es sich auch hier um eine Charge in bulgarisch-rumänischer Aufmachung, bei der ebenfalls die Packmittel (Faltschachtel, Etikett der Durchstechflasche) gefälscht sind. Die Laboruntersuchungen der Charge bestätigten die Wirkstoffidentität und den Gehalt entsprechend den Spezifikationen. Für die Charge FGZSK00 wurden folgende spezifische und leicht zu entdeckende Unterschiede zwischen Original und Fälschung („Counterfeit“) gefunden: Die gefälschte Faltschachtel zeigt an der geklebten Seitenklappe eine Falzlinie anstelle einer Perforationslinie. Die Seitenklappen der gefälschten Faltschachtel weisen im Vergleich zur Original-Faltschachtel von Janssen sehr geringe Unterschiede in den Abmessungen (Rundung) und im Schnitt (gezackt) auf.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

06.12.2017 **ERWINASE® 10.000 I.E./DURCHSTECHEFLASCHE (CRISANTASPASE): LIEFERENGPASS UND ANWENDUNGSHINWEISE FÜR WEITERE CHARGE 185G***

Die Firma Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH informiert, dass aufgrund eines Lieferengpasses Erwinase® 10.000 I.E./Durchstechflasche Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung momentan nur unter Berücksichtigung der Vorschriften des § 73 (3) AMG verfügbar ist.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

05.12.2017 HINWEIS ZUR VERPFLICHTENDEN EINREICHUNG VON UNTERLAGEN ZU REFERRALS VIA COMMON REPOSITORY DES BFARM

Das BfArM weist darauf hin, dass ab dem 1. Dezember 2017 Unterlagen zu europäischen Risikobewertungsverfahren, d. h. zu Referrals nach Artikel 13, Artikel 29 (4), Artikel 30, Artikel 31 und Artikel 107 i der Richtlinie 2001/83/EG oder nach Artikel 5 (3) und Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 oder nach Artikel 29 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 bis zu deren Abschluss auf europäischer Ebene nur noch über das Common Repository der EMA einzureichen sind.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

04.12.2017 TERFENADIN: ENGMASCHIGERE ÜBERWACHUNG DES NEBENWIRKUNGSPROFILS

Nach einer Anhörung zu Terfenadin, einschließlich der Bewertung eines Unbedenklichkeitsberichts, durch das BfArM konnte keine Veränderung des Nutzen-Risiko-Profiles festgestellt werden. Dennoch hat sich das BfArM mit Bescheid vom 29.11.2017 vorsorglich entschieden, das Nutzen-Risiko-Profil von Terfenadin insbesondere bezüglich kardialer Nebenwirkungen engmaschiger zu überwachen.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

04.12.2017 LITAK®, LEUSTATIN® (CLADRIBIN): ÄNDERUNGEN DER PRODUKTINFORMATION WEGEN DES RISIKOS EINER PROGRESSIVEN MULTIFOKALEN LEUKENZEPHALOPATHIE (PML)

Die Firmen Lipomed GmbH und Janssen-Cilag GmbH informieren in einem Rote-Hand-Brief über das Risiko einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) im Zusammenhang mit einer Cladribin-Therapie, die bis zu mehrere Jahre nach Behandlung mit Cladribin auftreten kann.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

04.12.2017 WARNUNG ZUR ANWENDUNG VON XOFIGO® (RADIUM-223-DICHLORID) IN KOMBINATION MIT ZYTIGA® UND PREDNISON/PREDNISOLON

Der PRAC untersucht ein erhöhtes Risiko von Todesfällen und Knochenbrüchen, über das in einer laufenden klinischen Studie mit dem Prostatakrebsmittel Xofigo® (Radium-223-dichlorid) berichtet wurde. Die klinische Studie vergleicht Xofigo® mit einem Placebo, die beide in Kombination mit Zytiga® (Abirateronacetat) und Prednison/Prednisolon angewendet werden. Sie umfasst Prostatakrebspatienten ohne Symptome oder mit nur milden Symptomen wie Schmerzen. Xofigo® ist aktuell zur Anwendung bei Patienten zugelassen, deren Prostatakrebs sich in die Knochen ausgebreitet hat und Symptome verursacht.

Eine vorläufige Analyse eines unabhängigen Komitees zur Überwachung der Studie ergab eine Todesrate von 27 Prozent (109 von 401 Patienten) für die Xofigo®-Kombination im Vergleich zu 20 Prozent (82 von 405 Patienten) für die Placebo-Kombination. Auch Frakturen traten bei der Xofigo®-Kombination häufiger auf als bei der Placebo-Kombination (24 % im Vergleich zu 7 %). Patienten der genannten Studie werden aktuell nicht mehr mit Xofigo® behandelt und engmaschig überwacht. Der PRAC wird die Gesamtergebnisse der Studie wie auch andere verfügbare Daten bewerten, um die Bedeutung für die zugelassene Anwendung von Xofigo® zu ermitteln. Solange die Auswertung andauert, sollte Xofigo® von ärztlichem Personal nicht in Kombination mit Zytiga® und Prednison/Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit metastasierendem kastrationsresistentem Prostatakrebs angewendet werden.

Patienten, die aktuell mit Xofigo® behandelt werden und Fragen zu ihrer Behandlung haben, sollten mit ihrem Arzt sprechen.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

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

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

PEI: www.pei.de/rhb