

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 3 | September 2013

ARZNEIMITTEL IM BLICK

Sicherheit und Qualität der Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung mit Methylphenidat	03
Sicherheit von Masernimpfstoffen	12
Kein Risikosignal für das Auftreten eines komplexen regionalen Schmerzsyndroms (CRPS) nach HPV-Impfung in Deutschland	15

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Nebenwirkungsmeldungen durch Verbraucher – Auswertung der Testphase des Internetportals	18
Meldung von Verdachtsfällen von Verbrauchern mittels Smartphone beziehungsweise Tablet-PC	24

NEUES IN KÜRZE

Meldungen aus BfArM und PEI	25
-----------------------------	----

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	27
--	----

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

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

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

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

ZIEL

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

MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

Das Meldesystem von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen ist eines der wichtigsten Früherkennungssysteme im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Daher ist das Melden von Nebenwirkungen im klinischen Alltag ein wichtiger Beitrag für die Sicherheit von Arzneimitteln. Beide Behörden rufen alle Angehörigen von Heilberufen nachdrücklich dazu auf, Verdachtsfälle auf Arzneimittelnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach der Zulassung zu melden. Weitere Informationen unter www.bfarm.de und www.pei.de.

IMPRESSUM

HERAUSGEBER

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

REDAKTION

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

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

LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

DRUCK

Druckerei Eberwein oHG, 53343 Wachtberg-Villip

VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

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

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

Die PDF-Version kann auf der Homepage beider Institute abgerufen (<http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/node.htm> 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-Mitgliedsstaaten sowie mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zusammen. Die Meldung von Verdachtsfällen ist also im Sinne des Verbraucherschutzes unverzichtbar.

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

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

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

MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

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

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

// Sicherheit und Qualität der Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung mit Methylphenidat //

C. BEHLES
M. HUBER
M. HABERKAMP
(BfArM)

Eine Option zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist die Pharmakotherapie im Rahmen einer multimodalen Behandlung. Am häufigsten werden hierbei Methylphenidat-haltige Arzneimittel verwendet, wobei sie nur unter Beachtung der in den Fachinformationen und aktuellen Leitlinien aufgeführten Einschränkungen und Auflagen eingesetzt werden dürfen. Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität der Pharmakotherapie der ADHS wurden wiederholt in medizinischen Fachkreisen sowie in der breiten Öffentlichkeit diskutiert. Der regulatorische und medizinische Sachverhalt wird im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

METHYLPHENIDAT

Methylphenidat (MPH) wurde 1944 von Leandro Panizzon bei Ciba in Basel entwickelt und kam 1954 unter dem Namen Ritalin® im deutschsprachigen Raum auf den Markt.¹ Es handelt sich um einen basischen Ester der Phenylethylamin-Säure.

MPH-haltige Arzneimittel sind seit 1971 in Anlage 3 des Betäubungsmittelgesetzes (BtMG) gelistet. In Deutschland sind verschiedene MPH-haltige Arzneimittel mit unterschiedlichen Dosisstärken, in retardierter und nicht retardierter Form für die Behandlung von ADHS bei Kindern oder bei Erwachsenen zugelassen.

MPH ist ein Stimulans des Zentralnervensystems mit stärker ausgeprägten Wirkungen auf mentale als auf motorische Aktivitäten.

Der Wirkmechanismus beim Menschen ist nicht vollständig geklärt. MPH soll seine Wirkung über den Dopaminstoffwechsel entfalten; die nachgewiesene Blockade der Dopamintransporter im Striatum durch MPH führt zu einer Erhöhung des Dopamins im synaptischen Spalt. Mittlerweile liegen Befunde vor, wonach MPH auch die Noradrenalintransporter blockiert und somit sowohl auf den Dopamin- als auch Noradrenalinstoffwechsel vor allem im Frontalhirn einwirkt. Weitere Befunde zeigen eine Beeinflussung von Acetylcholin und Histamin durch MPH. Im Gegensatz zu Amphetamin, Methamphetamin, Kokain und MDMA (3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin, Ecstasy) scheint MPH keinen nennenswerten Einfluss auf den Serotonintransporter zu haben.²

INDIKATIONSSTELLUNG FÜR MPH IN DER THERAPIE DER AUFMERKSAMKEITSDEFIZIT-/HYPERAKTIVITÄTSSTÖRUNG

ADHS ist eine der häufigsten psychischen Störungen mit einer weltweiten durchschnittlichen Prävalenz von etwa fünf Prozent bei Kindern und ungefähr 2,5 bis 3 Prozent bei Erwachsenen. Diese kann in einzelnen Regionen aufgrund von diagnostischen und kulturellen Unterschieden abweichen.³⁻⁵

ADHS wird über die Symptome Unaufmerksamkeit, motorische Unruhe und Impulsivität als eine Gruppe von Störungsbildern definiert. Diese werden in den gebräuchlichen Klassifikationssystemen ICD-10 und DSM-V detailliert beschrieben. Die Grundmerkmale nach ICD-10 sind:

- Störung der Aufmerksamkeit mit Mangel an Ausdauer bei Beschäftigungen und die Tendenz, Tätigkeiten zu wechseln, bevor sie zu Ende gebracht wurden
- unruhiges Verhalten, insbesondere mit Unfähigkeit, still zu sitzen
- Impulsivität, z. B. mit abrupten motorischen und/oder verbalen Aktionen, die nicht in den sozialen Kontext passen

Die Merkmale sind gleichermaßen in den genannten drei Verhaltensgrundmustern oder zumindest mit Schwerpunkt in einem der Bereiche ausgeprägt. Für die Diagnose ist zudem der frühe Beginn der Störung wesentlich. Diese tritt im Allgemeinen vor dem sechsten Lebensjahr auf und besteht wenigstens sechs Monate.⁶

ANFORDERUNGEN AN DIE DIAGNOSTIK

Die Indikationsstellung setzt eine umfassende störungsspezifische Diagnostik zur Symptomatik, der Entwicklungsgeschichte, der psychiatrischen Komorbidität beziehungsweise Begleitstörungen sowie zu den störungsrelevanten Rahmenbedingungen voraus, die die Exploration des Kindes/Jugendlichen, der Eltern und des sonstigen Umfeldes (z. B. des Kindergartens oder der Schule) mit einschließt. Die Diagnostik beinhaltet auch testpsychologische Diagnostik und Labordiagnostik sowie den Ausschluss anderer Erkrankungen oder von Medikamenteneffekten. Die Indikationsstellung ist entsprechend den nationalen und europäischen Leitlinien bezüglich des Krankheitsbildes restriktiv. So erfolgt die Diagnosestellung entsprechend der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie (DGKJP) durch Ausschluss anderer möglicher Ursachen (Leitlinie der DGKJP, Abbildung 34).⁷ Die Fachinformationen MPH-haltiger Arzneimittel berücksichtigen die o. g. Anforderungen bezüglich der Diagnostik.

STELLENWERT VON MPH BEI DER BEHANDLUNG DER ADHS

Zahlreiche Studien haben die Wirksamkeit von MPH-haltigen Medikamenten bei der Besserung von ADHS-Symptomen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen gezeigt. Auch neuere Studien, wie die Multimodal Treatment Study of Children With ADHD (MTA) und die Kölner adaptive multimodale Therapiestudie (KAMT-Studie), die Meta-Regressionsanalysen von Castells et al. und Koesters et al. sowie ein Review von Charach et al., belegen die Wirksamkeit der Pharmakotherapie im Rahmen einer multimodalen Therapiestrategie.^{8–12}

Abikoff et al. konnten allerdings einen zusätzlichen Effekt psychosozialer Interventionen zu einer Pharmakotherapie nicht finden.¹³

MPH-haltige Arzneimittel sind, unter strikter Beachtung der im Folgenden aufgeführten Einschränkungen und Auflagen, Bestandteil vieler aktueller evidenzbasierter Leitlinien und werden bevorzugt eingesetzt, wenn eine Pharmakotherapie indiziert ist.^{7, 14–23}

Die Behandlung der hyperkinetischen Symptomatik wird bei Kindern und Jugendlichen in der Regel als multimodale Behandlung durchgeführt und kann folgende Interventionen umfassen:⁷

- Aufklärung und Beratung (Psychoedukation) der Eltern, des Kindes/Jugendlichen und des Erziehers bzw. des Klassenlehrers (immer erforderlich)
- Elternt raining und Interventionen in der Familie (einschl. Familientherapie) zur Verminderung der Symptomatik in der Familie
- Interventionen im Kindergarten/in der Schule (einschl. Platzierungsinterventionen) zur Verminderung der Symptomatik im Kindergarten/in der Schule

- kognitive Therapie des Kindes/Jugendlichen (ab dem Schulalter) zur Verminderung von impulsiven und unorganisierten Aufgabenlösungen (Selbstinstruktionstraining) oder zur Anleitung des Kindes/Jugendlichen zur Modifikation des Problemverhaltens (Selbstmanagement)
- Pharmakotherapie zur Verminderung hyperkinetischer Symptome in der Schule (im Kindergarten), in der Familie oder in anderen Umgebungen

Die Pharmakotherapie ist somit bei der Behandlung der ADHS lediglich eine der möglichen Optionen im Rahmen einer multimodalen Behandlung.

Auch die Fachinformationen MPH-haltiger Arzneimittel weisen die Anwendung von MPH als Second-Line-Therapie aus, so zum Beispiel Medikinet® adult:²⁴ „... indiziert, wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben ...“ und beschreiben die Pharmakotherapie als Teil einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Stabilisierung der Patienten.

Entsprechend der Leitlinie der DGKJP kann eine primäre Pharmakotherapie bei Schulkindern dann indiziert sein, wenn eine stark ausgeprägte, situationsübergreifende hyperkinetische Symptomatik mit einer erheblichen Beeinträchtigung des Patienten oder seines Umfeldes und einer ausgeprägten Einschränkung der psychosozialen Anpassung vorliegt. Ansonsten wird vorgeschlagen, eine medikamentöse Therapie erst dann zu erwägen, wenn andere Interventionen nicht ausreichen.⁷

Die Leitlinie empfiehlt in den meisten Fällen ein MPH-haltiges Arzneimittel als das Medikament der ersten Wahl, vor allem, wenn ein schneller Wirkungseintritt notwendig ist und eine hyperkinetische Störung (bzw. Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung) oder eine hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens ohne weitere komorbide Störungen vorliegen.⁷

DIE PHARMAKOTHERAPIE DER ADHS MIT MPH

Die Fachinformationen MPH-haltiger Arzneimittel empfehlen eine restriktive und enge Indikationsstellung im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie. Es werden umfassende Vorgaben für die Diagnose gemacht und die für eine Behandlung in Frage kommenden Patienten beschrieben. Die Diagnose im Kindesalter sollte nach sorgfältiger Anamnese und anhand validierter Instrumente erfolgen und sich nicht allein auf das Vorhandensein eines oder mehrerer Symptome stützen. Für Erwachsene muss zusätzlich retrospektiv das Vorbestehen einer ADHS im Kindesalter anhand validierter Instrumente festgestellt werden. Der Patientenkreis wird explizit weiter eingeschränkt: „Eine Behandlung mit MPH ist nicht bei allen Patienten mit ADHS indiziert und der Entscheidung zur Anwendung dieses Arzneimittels muss eine sehr sorgfältige Einschätzung der Schwere und Dauer der Symptome vorausgehen.“ Bei gesicherter Diagnose soll die Indikationsstellung symptomorientiert erfolgen: „Wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben, muss die Entscheidung, ein Stimulanz zu verordnen, auf Basis einer strengen Einschätzung der Schwere der Symptome beruhen.“²⁵

GEGENANZEIGEN, WARNHINWEISE UND NEBENWIRKUNGEN

Die den Zulassungen MPH-haltiger Arzneimittel zugrunde liegenden Fachinformationen führen zahlreiche Gegenanzeigen auf, so unter anderem:²⁶

- vorbestehende Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- vorbestehende zerebrovaskuläre Erkrankungen
- Diagnose oder Anamnese verschiedener psychischer Erkrankungen
- Glaukom

- Behandlung mit nicht selektiven, irreversiblen Monoaminoxidasehemmern oder innerhalb von mindestens 14 Tagen nach Absetzen solcher Substanzen
- Hyperthyreose oder Thyreotoxikose

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten, deren Gesundheitszustand durch Erhöhung des Blutdrucks oder der Herzfrequenz beeinträchtigt werden könnte. Die Anwendung von MPH ist kontraindiziert bei bestimmten vorbestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wenn nicht der Rat eines Kardiologen eingeholt wurde. Stimulanzien werden bei Patienten mit bekannten strukturellen Herzanomalien, Kardiomyopathien, schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen oder anderen schwerwiegenden Herzproblemen nicht empfohlen.

MPH wird, von Ausnahmen abgesehen, nicht zur Anwendung während der Schwangerschaft empfohlen und ein Risiko für das gestillte Kind ist nicht ausgeschlossen.

Bei Langzeitanwendung von MPH bei Kindern wurde über mäßig verringerte Gewichtszunahme und Wachstumsverzögerung berichtet.

Vorsicht ist geboten, wenn MPH mit anderen Arzneimitteln, besonders solchen mit enger therapeutischer Breite, angewendet wird.

Wegen des Potenzials der Psychostimulanzien wird ebenfalls vor der Möglichkeit von Fehlgebrauch, Missbrauch und Zweckentfremdung MPH-haltiger Arzneimittel gewarnt.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen sind für zahlreiche Wirkstoffe beschrieben und erfordern erhöhte Vorsicht beziehungsweise ein Absetzen der Medikation, unter anderem für Arzneimittel, die den Blutdruck senken oder erhöhen können. Weiterhin wird auf das Auftreten verschiedener neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen beziehungsweise Symptome hingewiesen.

Die vollständige Beschreibung der umfangreichen Gegenanzeigen, Warnhinweise und Nebenwirkungen sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen.

VORGABEN FÜR DIE THERAPIE DES ADHS MIT MPH-HALTIGEN ARZNEIMITTELN

MPH-haltige Arzneimittel sind verschreibungspflichtig entsprechend der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung und dem Betäubungsmittelgesetz, sodass Ärzte, Apotheker und sonstige Fachkräfte diese rechtlichen Auflagen (u. a. gesonderte Verschreibungspflicht und spezielle Kontrolle) befolgen müssen.²⁷

Die Fachinformationen machen für die sichere Anwendung des Arzneimittels zahlreiche Vorgaben. So muss die Behandlung unter Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen beziehungsweise eines in der Behandlung von Verhaltensstörungen bei Kindern und/oder Jugendlichen erfahrenen Arztes durchgeführt werden.

Vor einer Verschreibung sehen sowohl die Fachinformationen als auch die Leitlinien (z. B. Leitlinie der DGKJP⁷) vor, die Patienten hinsichtlich ihres kardiovaskulären Status einschließlich Blutdruck und Herzfrequenz zu beurteilen.

Körpergewicht, Körpergröße, Appetit, psychischer und kardiovaskulärer Status müssen therapiebegleitend kontinuierlich überwacht werden; insbesondere sind die Therapieeffekte kontinuierlich zu kontrollieren. Dies gilt insbesondere bei der Langzeitbehandlung von Patienten.

Weiterhin sollen die Entwicklung neuer oder die Verschlechterung bereits bestehender psychiatrischer Störungen bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle sechs Monate und bei jedem Besuch erfasst werden. Darüber hinaus muss auch verstärkt auf das Auftreten von Nebenwirkungen der Therapie geachtet werden.

Die Neueinstellung von Patienten erfordert eine sorgfältige Dosistitration mit MPH und eine individuelle Dosierung in Abhängigkeit von Wirksamkeit und Verträglichkeit, da das individuelle Ansprechen sehr stark variieren kann, und sollte mit der niedrigstmöglichen Dosis beginnen. Bezüglich der Dosierung und der therapeutisch abzudeckenden Tagesabschnitte soll die Behandlung somit adaptiv erfolgen; das heißt, sie orientiert sich an den konkreten Symptomen, die in bestimmten Tagesabschnitten vermindert werden sollen.

Bei fehlender Besserung der Symptome oder dem Auftreten einer paradoxen Verschlimmerung oder anderer schwerwiegender Nebenwirkungen muss die Dosis reduziert oder das Präparat abgesetzt werden. Das Absetzen MPH-haltiger Arzneimittel erfordert eine sorgfältige Überwachung, teilweise über einen längeren Zeitraum, da es dabei zur Demaskierung sowohl von Depressionen als auch von chronischer Überaktivität kommen kann.

Die Eltern sind bei Kindern und Jugendlichen über Nutzen und Risiken der Durchführung sowie Unterlassung der medikamentösen Therapie zu informieren.

Die Fachinformationen sehen eine zeitliche Begrenzung der Therapiedauer vor. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitanwendung von MPH wurde bisher bei Kindern und Erwachsenen nicht systematisch in kontrollierten Studien untersucht. Die Behandlung mit MPH sollte daher nicht unbegrenzt erfolgen. Der behandelnde Arzt muss regelmäßig, ein- oder mehrmals pro Jahr, den langfristigen Nutzen des Arzneimittels für den einzelnen Patienten neu bewerten, indem er behandlungsfreie Zeitabschnitte einlegt, um das Verhalten des Patienten ohne medikamentöse Behandlung zu beurteilen. Dies sollte in Zusammenarbeit mit Eltern und Lehrern und mithilfe von Verhaltensbeurteilungen erfolgen. Während oder nach der Pubertät wird von den Fachinformationen die Indikationsüberprüfung zur Beendigung der pharmakologischen Therapie explizit empfohlen.

REFERENZEN

1. Schmutz S: Die Amphetaminbehandlung verhaltensauffälliger Kinder von 1937 bis in die 70er Jahre in Amerika unter besonderer Berücksichtigung der Substanz Methylphenidat (Ritalin®). INAUGURAL-DISSERATION zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades der Medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br.; <http://www.freidok.uni-freiburg.de/volltexte/1654>

2. Krause K-H et al.: Neuere Aspekte zur Wirkungsweise von Methylphenidat. Kinder- und Jugendmedizin. 2010;10(2):121-123

3. American Psychiatric Association/ DSM-5 Task Force: Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. American Psychiatric Association. 5th ed. American Psychiatric Association, Arlington (VA). 2013;61-63

4. Polanczyk G et al.: The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. Br J Psychiatry. 2007;190:942-948

5. Fayyad J et al.: Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. Br J Psychiatry. 2007;190:402-409

REGULATORISCHE MASSNAHMEN FÜR EINE SICHERE ANWENDUNG VON MPH-HALTIGEN ARZNEIMITTELN

In den medizinischen Fachkreisen sowie der breiten Öffentlichkeit sind immer wieder Bedenken hinsichtlich der Sicherheit MPH-haltiger Arzneimittel geäußert worden. Anlass hierfür waren unter anderem fehlende Informationen zur Sicherheit schon lange auf dem Markt befindlicher Medikamente und neue Risikosignale.

Die Europäische Kommission beantragte 2007 eine Sicherheitsbewertung der Arzneimittel, die MPH enthalten, da unter anderem kardio- und zerebrovaskuläre Nebenwirkungen berichtet wurden. Darüber hinaus wurden Hinweise auf mögliche psychiatrische Erkrankungen, reduziertes Wachstum und sexuelle Reifestörungen sowie auf Langzeitfolgen der Therapie untersucht. Mit Entscheidung der Kommission vom 27.05.2009 wurde das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von MPH für die Anwendung bei Kindern ab sechs Jahren und Jugendlichen mit ADHS bestätigt. Die Fach- und Gebrauchsinformationen der MPH-enthaltenden Arzneimittel wurden EU-weit überarbeitet und vereinheitlicht, um die Risiken besser abzubilden. In Anerkennung des kardiovaskulären Risikos (z. B. Hypertonie, Pulsanstieg, Arrhythmien, QT-Verlängerung) und anderer Risiken wurde zum Beispiel die Notwendigkeit bestimmter Basisuntersuchungen und der Erhebung einer sorgfältigen Anamnese vor Verschreibung des Arzneimittels festgeschrieben. Zudem wurde eine sorgfältige und kontinuierliche Überwachung und Aufzeichnung des kardiovaskulären und psychischen Status und des Wachstums während der Behandlung und insbesondere auch Maßnahmen während einer Langzeitbehandlung für erforderlich gehalten. In Bezug auf mögliche Wachstumsstörungen enthielten die meisten Produktinformationen bereits entsprechende Hinweise, die vereinheitlicht wurden. Darüber hinaus haben sich die Zulassungsinhaber

6. Bundesärztekammer: Stellungnahme zur „Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)“ – Langfassung – 1. Definition und Klassifikation. 2005; <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/ADHSLang.pdf>

7. Dt.Ges.f. Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie u.a. (Hrsg.): Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. Hyperkinetische Störungen (F90). 3., überarbeitete Auflage. 239-254. Deutscher Ärzte Verlag, Köln 2007 (Leitlinie ist abgelaufen und eine Überarbeitung in Arbeit)

8. Jensen PS et al.: 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(8):989-1002

9. Döpfner M et al.: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). 2. Auflage. 39-40. Hogrefe Verlag, Göttingen 2013

10. Castells X et al.: Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-regression analysis. *CNS drugs*. 2011;25(2):157-169

11. Koesters M et al.: Limits of meta-analysis: methylphenidate in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol*. 2009;23(7):733-44

12. Charach A et al.: Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Effectiveness of Treatment in At-Risk Preschoolers; Long-Term Effectiveness in All Ages; and Variability in Prevalence, Diagnosis, and Treatment. Comparative Effectiveness Review No. 44. AHRQ Publication. October 2011; www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.

13. Abikoff H: Social Functioning in Children With ADHD Treated With Long-Term Methylphenidate and Multimodal Psychosocial Treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(7):820-829

14. Banaschewski T et al.: Long-acting medications for the hyperkinetic disorders: a systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006;15(8):476-495

15. Taylor E et al.: European clinical guidelines for hyperkinetic disorder – first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004;13(1):17-30

16. Rösler M et al.: Attention deficit hyperactivity disorder in adults. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11:684-698

verpflichtet, Langzeiteffekte einer Behandlung mit MPH zu untersuchen und Ergebnisse aus laufenden Studien vorzulegen.^{28, 29}

Im Juli 2010 verabschiedete der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eine vom ihm entwickelte Guideline bezüglich der klinischen Untersuchung von Medikamenten für die Behandlung von ADHS. Hintergrund waren im Wesentlichen die Entwicklung von Arzneimitteln für die Behandlung von Erwachsenen sowie die wissenschaftliche Diskussion über die Nebenwirkungen einer Langzeitpharmakotherapie. Um die Sicherheit dieser Therapie künftig noch zu erhöhen, wurden eine entsprechende Verbesserung des Studiendesigns in der Produktentwicklung und Empfehlungen für die Durchführung von Post-Marketing-Surveillance-Studien beschlossen.^{30, 31}

WEITERE AKTIVITÄTEN ZUR VERBESSERUNG DER THERAPIEQUALITÄT

Aufgrund der wissenschaftlichen Diskussion zur Sicherheit MPH-haltiger Arzneimittel wurde von der Leitliniengruppe des European Network for Hyperkinetic Disorders (EUNETHYDIS) eine umfassende Literaturschau durchgeführt. Zusammenfassend kam diese Gruppe zu dem Ergebnis, dass die beobachteten Nebenwirkungen meist entweder geringeren Ausmaßes waren, zeitlich befristet auftraten oder ihr Risiko nur schwierig von dem der unbehandelten Patienten zu unterscheiden war. Die beobachteten Nebenwirkungen sind im Wesentlichen in den Fachinformationen beschrieben. Die Untersuchung stellte jedoch auch für zahlreiche Sicherheitsfragen der pharmakologischen Behandlung von ADHS Wissenslücken fest, die nach Ansicht der beteiligten Wissenschaftler weitere Studien notwendig machen.²² Ähnliche Ergebnisse ergab ein systematisches Review von Godfrey zur Sicherheit der MPH-Therapie erwachsener Patienten.³²

Von der sozialrechtlichen Seite her erfolgen die qualitätssichernden Maßnahmen für die pharmakologische Behandlung der ADHS durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), in der die Arzneimittelrichtlinie (Anlage III, Nr. 44) die Anforderungen für eine dem aktuellen wissenschaftlichen Stand entsprechende Versorgung festschreibt. Die darin enthaltenen Kriterien finden sich im Wesentlichen in den Anforderungen der aktuellen Behandlungsleitlinien beziehungsweise den Fachinformationen wieder. Die Richtlinie hebt noch einmal für die Behandlung von Erwachsenen das gesicherte Vorbestehen einer ADHS im Kindesalter und für alle Patientengruppen die Verordnung durch Spezialisten für Verhaltensstörungen oder in Ausnahmefällen die Beaufsichtigung der Therapie durch diese Spezialisten hervor.³³

Darüber hinaus wurden, um die leitliniengerechte, multidisziplinäre Versorgung und Diagnostik von Patienten mit ADHS sicherzustellen, in einigen Regionen zwischen den Beteiligten der Selbstverwaltung entsprechende Versorgungsverträge vereinbart.^{34, 35}

ANALYSE DER VERORDNUNGSZAHLEN UND DEREN BEWERTUNG IN DER FACHÖFFENTLICHKEIT

Anhand der Analyse von Daten der bei der BARMER GEK Versicherten stellt der Barmer GEK Arztreport von 2013 einen Anstieg der Diagnoseraten von hyperkinetischen Störungen nach ICD-10 (F90) im Zeitraum von 2006 bis 2011 fest. Geschlechts- und altersübergreifend wurde in diesem Zeitraum ein Anstieg der ADHS- beziehungsweise F90-Diagnoserate (ICD-Code) um 49 Prozent beobachtet. Bei den vorrangig betroffenen Patienten im Alter zwischen 0 und 19 Jahren stieg die Diagnoserate dabei bundesweit um 42 Prozent von jährlich 2,92 Prozent auf 4,14 Prozent in einigen höheren Altersgruppen – ausgehend von niedrigeren Ausgangsniveaus – anteilig noch stärker. Die Analyse der Daten des Jahres 2011 der bei dieser Krankenkasse versicherten Kinder und Jugendlichen im Alter zwischen drei und 19 Jahren mit gesicherter Diagnose einer „Hyperkinetischen Störung“ F90 ergab, dass innerhalb

17. Dodson WW: Pharmacotherapy of adult ADHD. *J Clin Psychol.* 2005;61:589-606

18. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA): Canadian ADHD practice guidelines, 3rd edn. CADDRA, Toronto 2011

19. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. Clinical guidelines CG72, September 2008. NICE, London

20. Nutt DJ et al.: Evidence-based guidelines for management of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents in transition to adult services and in adults: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2007;21:10-41

21. Ebert D et al.: ADHS im Erwachsenenalter – Leitlinien auf der Basis eines Expertenkonsensus mit Unterstützung der DGPPN. *Der Nervenarzt.* 2003;10:939-946

22. Graham J et al.: European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2011;20:17-37

23. American Academy of Pediatrics: ADHD: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2011;128(5):1007-1022

24. Fachinformation Medikinet® adult, Stand der Information: Juni 2012

25. z.B. Fachinformation Medikinet® adult, Stand der Information: Juni 2012

26. z.B. Fachinformation Medikinet® retard 10 mg/20 mg/30 mg/40 mg, Stand der Information: Juli 2011

27. Häufig gestellte Fragen zur Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV) und zum Betäubungsmittelgesetz (BtMG) für Ärzte, Apotheker und Fachkräfte; www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Bundesopiumstelle/Betaeubungsmittel/faq/FAQsBtMVV.pdf?__blob=publicationFile&v=1

28. Kommissionsentscheidung vom 27.05.2009 betreffend die Zulassungen von Humanarzneimitteln mit dem Wirkstoff „Methylphenidat“ im Rahmen von Artikel 31 der Richtlinie

desselben Jahres 44,6 Prozent eine Verordnung von MPH erhalten hatten. Bei zusätzlicher Berücksichtigung von Atomoxetin hatten 46,7 Prozent eine ADHS-spezifische Medikation erhalten. Die höchsten Verordnungsraten fanden sich im Alter von 13 Jahren. In diesem Alter erhielten 2011 62,6 Prozent der Jungen und 54,8 Prozent der Mädchen mit hyperkinetischen Störungen MPH und/oder Atomoxetin. Geschlechtsübergreifend und bezogen auf alle Altersgruppen hatte sich der Anteil der Bevölkerung mit Verordnungen von MPH von 2,96 Betroffenen im Jahr 2006 auf 4,11 Betroffene je 1.000 Personen im Jahr 2011 um 39 Prozent vergrößert. Das Verordnungsvolumen ist dabei von 2006 bis 2010 um 50 Prozent stetig gestiegen; 2011 lag es dagegen 3,4 Prozent unterhalb des Vorjahresniveaus.^{36, 37}

Diese Ergebnisse führten in der Öffentlichkeit zu einer erneuten Diskussion, ob die Diagnose nicht zu häufig gestellt und eine medikamentöse Behandlung zu oft eingeleitet wird.³⁸

Nach Ansicht der DGKJP ist bei der Bewertung der Ergebnisse allerdings zu berücksichtigen, dass die Diagnoseraten anhand von Krankenscheinen und anschließenden Hochrechnungen³⁶ ermittelt wurden. Die Fachgesellschaft stellt dem die Daten von systematischen, wissenschaftlichen Erhebungen zur Häufigkeit von ADHS gegenüber. Danach liegt die Häufigkeit von ADHS bei Kindern und Jugendlichen nach den Diagnosekriterien von DSM-IV etwa ab dem Alter von vier Jahren bei rund fünf Prozent.³⁹ Dabei sind im Kindesalter die Prävalenzen höher als bei Jugendlichen und bei Jungen wird die Diagnose rund dreimal häufiger gestellt.⁴⁰ Epidemiologische Studien in Deutschland kommen nach Ansicht der DGKJP zu ähnlichen Ergebnissen. Nach den erheblich strengeren Diagnosekriterien von ICD-10 dürfte laut der DGKJP die Häufigkeit dieser Störung deutlich unter dieser Rate liegen. In Deutschland werde zwar nach ICD-10 diagnostiziert, jedoch würden häufig darin auch Diagnosen nach DSM-IV verschlüsselt. Daher läge die in der Versichertenstichprobe ermittelte Häufigkeit der Diagnose von rund vier Prozent im oberen Bereich der aufgrund systematischer Erhebungen erwarteten Auftretenshäufigkeit der Störung. Auch die deutlich höheren Raten bei Jungen würden noch im erwarteten Bereich liegen. Der Anteil von 20 Prozent aller Jungen, die im Jahre 2000 geboren wurden und bei denen im Alter von sechs bis elf Jahren eine solche Diagnose gestellt wurde, würde jedoch deutlich über dem auf der Grundlage von empirischen Studien erwarteten Wert liegen. Die DGKJP vermutet, dass in der klinischen Routineversorgung ein erheblicher Anteil von Fehldiagnosen vorliegt, wobei sowohl Überdiagnostizierung als auch Unterdiagnostizierung vorkommen können. Da genauere Aussagen nur anhand von wissenschaftlichen Studien möglich sind, in denen die in der klinischen Routineversorgung gestellten Diagnosen den systematischen Erhebungen gegenübergestellt werden, hält die DGKJP solche Studien in Deutschland für dringend geboten. Die Fachgesellschaft vermutet als mögliche Ursache für Fehldiagnosen, dass die in der Leitlinie der DGKJP empfohlenen diagnostischen Untersuchungen in der Routineversorgung nicht immer beachtet werden.⁴¹

Diese umfangreichen Untersuchungen vor Indikationsstellung sind auch durch die Fachinformationen MPH-haltiger Arzneimittel vorgegeben.

Die DGKJP weist ebenfalls darauf hin, dass eine Pharmakotherapie meist über Jahre kontinuierlich erfolgen muss. Die im Barmer GEK Arztreport genannten Verordnungsraten würden deutlich unter den dort ermittelten Diagnoseraten liegen. Danach würden rund 50 Prozent der Diagnostizierten mindestens eine Verordnung erhalten, was nach Einschätzung der DGKJP im Einklang mit den Leitlinien liegen kann. Der Anteil der kontinuierlich Behandelten wird in dem Report nicht angegeben, läge aber nach anderen Studien erheblich unter dem Anteil der Patienten mit einer Verordnung pro Jahr. So zeigten etwa Schubert et al., dass etwa die Hälfte der Patienten nach 280 Tagen keine Medikamente mehr erhielten und nur ein geringer Anteil der Patienten mit einer empfohlenen Tagesdosis über einen

2001/83/EG, K(2009)4242

29. EMA: Questions and answers on the review of medicines containing methylphenidate. 22 January 2009, EMEA/658285/2008

30. EMA: Concept paper on development of guideline on the treatment of attentional deficit hyperactivity disorder (ADHD). 24 January 2008, EMEA/CHMP/EWP/20119/2008

31. EMA: Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). 22 July 2010, EMEA/CHMP/EWP/431734/2008

32. Godfrey J: Safety of therapeutic methylphenidate in adults: a systematic review of the evidence. *J Psychopharmacol.* 2009;23(2):194-205

33. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL), Anlage III

34. Qualitätsgesicherte Versorgung für ADHS-Patienten. Multimodal und vielfältig. *Deutsches Ärzteblatt.* 2013;4:157

35. Gelb M: Ein Jahr ADHS-Vertrag in Baden-Württemberg. *Kinder- und Jugendarzt.* 2010;3:180-181

36. Ergebnisse standardisiert nach Angaben des Statistischen Bundesamtes zur durchschnittlichen Bevölkerung 2011

37. Barmer GEK: Barmer GEK Arztreport 2013. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse 2013. Band 18. Asgard-Verlagsservice GmbH; [http://presse.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Presseportal/Subportal/Laender/Einstieg-Rheinland-Pfalz-Saarland/Pressemitteilungen-Archiv/Archiv-2013/130215-Arztreport/Content-Arztreport-2013.pdf#search=arztreportBarmer GEK Arztreport 2013](http://presse.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Presseportal/Subportal/Laender/Einstieg-Rheinland-Pfalz-Saarland/Pressemitteilungen-Archiv/Archiv-2013/130215-Arztreport/Content-Arztreport-2013.pdf#search=arztreportBarmer%20GEK%20Arztreport%202013)

38. Barmer GEK Arztreport: Eine „Generation ADHS“ wächst heran. *Deutsches Ärzteblatt.* 2013;2:64

39. Anmerkung: DSM-V gibt gleiche Prävalenz an (Referenz 3).

40. Anmerkung: DSM-V gibt ein Verhältnis für Jungen und Mädchen von 2:1 an (Referenz 3).

längeren Zeitraum behandelt wurde.⁴² Die Fachgesellschaft kann insofern keine generelle Überversorgung aus diesen Zahlen ableiten. Sie verweist jedoch auch hier auf fehlende Informationen. So könne nicht bestimmt werden, wie hoch der Anteil der medikamentös behandelten Patienten ist, bei denen eine Pharmakotherapie nicht indiziert ist, und wie hoch der Anteil der medikamentös nicht behandelten Patienten ist, bei denen eine Pharmakotherapie indiziert wäre.⁴¹

Die mögliche Fehl- und insbesondere Überdiagnostik der ADHS war auch schon früher Gegenstand von Untersuchungen und Diskussionen. So lieferte beispielsweise eine Befragung von Kinder- und Jugendpsychotherapeuten sowie -psychiatern nach Ansicht der Untersucher Belege, dass ADHS zu häufig diagnostiziert wird und dadurch teilweise nicht indizierte medikamentöse und psychotherapeutische Behandlungen nach sich ziehen. Bruchmüller et al. empfehlen daher ebenfalls eine klare Orientierung an Diagnosekriterien und die Anwendung standardisierter Befragungsinstrumente, um Fehldiagnosen zu vermeiden.⁴³

Auch die Untersuchung von Arzneiverordnungsdaten der für die Behandlung des ADHS spezifischen Medikamente von drei größeren PKV-Unternehmen aus den Jahren 2006 bis 2008 ergab einen Anstieg der Verordnungen und der verordneten Tagesdosen für die einzelnen Jahre im Alter von sechs bis 17 Jahren. Im Jahr 2006 entfielen in der PKV 103 Verordnungen von ADHS-Medikamenten auf 1.000 Versicherte dieser Altersgruppe. In den folgenden zwei Jahren stiegen die Verordnungszahlen bei Privatversicherten um fast 39 Prozent. Die verordneten Tagesdosen stiegen ebenfalls von 2006 bis 2008 um 60,7 Prozent.⁴⁴

Die Techniker Krankenkasse hat ermittelt, dass die Anzahl der Patienten im Alter zwischen 17 und 20 Jahren, die ein Präparat zur Behandlung von ADHS verordnet bekommen haben, im Jahr 2012 zwölf Prozent höher lag als im Jahr 2011. Die Menge der verordneten Medikamentenpackungen ist für diese Altersgruppe im gleichen Zeitraum um rund 20 Prozent gestiegen; die Facharztgruppe der Kinder- und Jugendmediziner hat doppelt so viele Packungen verordnet. Die Daten werden als Beleg für eine gesteigerte Versorgungsqualität gewertet, da die Verordnungszuwächse bei den ADHS-Medikamenten für die Patienten zwischen 17 und 20 Jahren in den meisten Fällen bei den zuständigen Spezialisten auftraten und aufgrund der Zulassung von MPH für die Behandlung von adulten Patienten eine Unterversorgung vermindert wird.⁴⁵

Der Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen äußerte in seinem Gutachten für das Jahr 2009 Zweifel an der Qualität der Diagnosestellung und der darauf aufbauenden Therapieentscheidung und empfahl die obligate Beteiligung von Kinder- und Jugendpsychiatern bei der Indikationsstellung und erwähnte die Möglichkeit der Einführung eines Genehmigungsverhalts der Arzneimittelverordnung und eines obligaten Zweitmeinungsverfahrens.⁴⁶

Angesichts des Anstiegs der Prävalenz bei ADHS und der Zunahme der Verschreibung ADHS-spezifischer Medikamente kam auch der Berufsverband Deutscher Psychologinnen und Psychologen im Jahr 2009 zur Einschätzung, dass aufgrund einer mangelhaften Diagnosequalität die Diagnose oft fehlerhaft vergeben wird: „Noch immer werden sehr lebhaft Kinder mitunter allzu rasch als krank abgestempelt und mit Psychopharmaka ruhig gestellt.“⁴⁷

Eine vom BfArM erhobene Statistik über die durch Apotheken erworbene Menge von MPH in Form von Fertigarzneimitteln zeigt für den Zeitraum 2003 bis 2012 einen zunächst deutlichen Anstieg mit folgender Abflachung in den letzten Jahren:

41. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP) zum Barmer GEK Arztreport 2013 über die Häufigkeit von Diagnosen einer hyperkinetischen Störung und der Verordnung von Medikamenten zu ihrer Behandlung, 6. Februar 2013; <http://www.dgkjp.de/publikationen/stellungnahmen/stellungnahmen-2013/161-stellungnahme-zum-barmer-gek-arztreport-2013-ueber-die-haeufigkeit-von-diagnosen-einer-hyperkinetischen-stoerung-und-der-verordnung-von-medikamenten-zu-ihrer-behandlung>

42. Schubert I et al.: Psychopharmakaverordnungen bei Kindern und Jugendlichen mit Behandlungsanlass „Hyperkinetische Störung“. Journal of Public Health. 2003;11:306-24

43. Bruchmüller K et al.: Fehldiagnose Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom? Psychotherapeut. 2012; 1:77-87

44. Wild F: Die Verordnung von Medikamenten zur Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) in der PKV. WIP-Diskussionspapier 14/09

45. Techniker Krankenkasse: ADHS bei jungen Erwachsenen: 20 Prozent mehr Medikamente verordnet – aber von den richtigen Ärzten. Pressemitteilung vom 2. Mai 2013

46. Unterrichtung durch die Bundesregierung – Gutachten 2009 des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Drucksache 16/13770

47. Berufsverband Deutscher Psychologinnen und Psychologen e.V.: Diagnosequalität mangelhaft: Psychologen beklagen Defizite im Umgang mit ADHS. Pressemitteilung Nr. 09/09, 3. Juli 2009; http://www.bdp-verband.org/bdp/presse/2009/09_adhs.html

48. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2012: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. 861. Springer-Verlag GmbH, Heidelberg/Berlin 2012

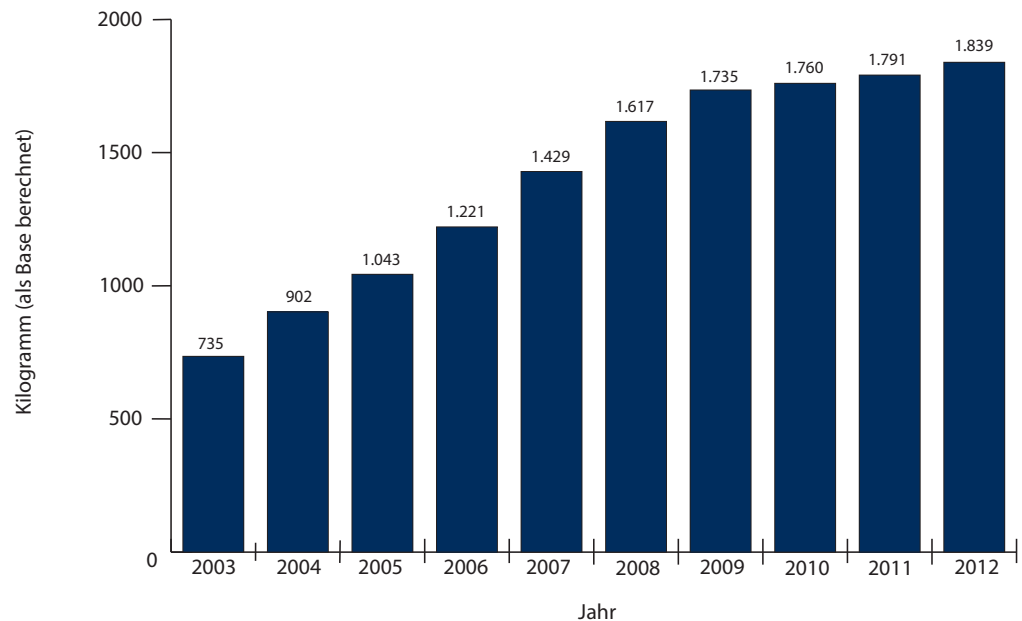


Abbildung:
Erwerb von MPH durch Apotheken in Form von Fertigarzneimitteln

Quelle: BfArM

Auch der Arzneiverordnungsreport 2012 stellt ein Stagnieren des Verordnungsvolumens für MPH-haltige Arzneimittel seit 2010 fest.⁴⁸

Bei der Bewertung der Verordnungszahlen ist zu beachten, dass bis März 2011 in Deutschland für die Behandlung von erwachsenen ADHS-Patienten keine MPH-haltigen Arzneimittel zugelassen waren und somit nur eine Off-Label-Behandlung mit diesem Wirkstoff möglich war. Durch die Zulassung für Erwachsene ist somit mit einer steigenden Behandlungsprävalenz zu rechnen.

FAZIT

Die Pharmakotherapie der ADHS ist im Rahmen einer multimodalen Behandlung eine der möglichen Optionen. MPH-haltige Arzneimittel sind die bevorzugten Medikamente, wenn eine Pharmakotherapie indiziert ist. Im Rahmen der Zulassungsverfahren und Bewertungen der wissenschaftlichen Daten durch die europäischen und nationalen Zulassungsbehörden wurde das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis für MPH-haltige Arzneimittel für die Behandlung der ADHS mehrfach bestätigt – unter der Bedingung, dass die Therapie unter strikter Beachtung der in den Fachinformationen und aktuellen Leitlinien aufgeführten Einschränkungen und Auflagen durchgeführt wird.

Die Nebenwirkungen und Risiken, insbesondere einer Langzeitbehandlung, sind unter besonderer Beobachtung der Zulassungsbehörden, Zulassungsinhaber und Wissenschaftler. Von allen an der Versorgung Beteiligten gibt es Bemühungen, weitere Verbesserungen der Sicherheit und Qualität der Behandlung im klinischen Alltag zu erreichen.

// Sicherheit von Masernimpfstoffen //

H. MEYER

D. MENTZER

B. KELLER-
STANISLAWSKI

(PEI)

Immer wieder kommt es in Deutschland zu Masernausbrüchen. Einer der Gründe für die unzureichende Durchimpfungsrate ist die Angst vor unerwünschten Wirkungen und schweren Impfkomplicationen. Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) hat aus aktuellem Anlass alle Verdachtsfallberichte über Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen nach Impfung mit monovalenten und kombinierten Masernimpfstoffen, die aus Deutschland in den Jahren 2001 bis 2012 gemeldet wurden, zusammengefasst, bewertet und in der Ausgabe 9/2013 der Zeitschrift Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz veröffentlicht.¹

Entsprechend der Ziele der WHO sollten die Masern bereits bis 2010 in Europa ausgerottet sein. Das ist nicht gelungen und auch der neue Termin – 2015 – ist gefährdet. Um das Masernvirus auszurotten, sind weltweit hohe Durchimpfungsraten von über 95 Prozent notwendig. Gemäß den Durchimpfungsdaten, die der WHO gemeldet wurden, erhielten zwischen den Jahren 2000 und 2010 annähernd fünf Millionen Kinder in der EU in der Altersgruppe von zwei bis zwölf Jahren keine Masern-Mumps-Röteln-Impfung.² Eine kürzlich veröffentlichte bundesweite Studie zeigt, dass nur 37 Prozent aller Kleinkinder in Deutschland entsprechend den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) zeitgerecht und zweifach gegen Masern vor Vollendung des zweiten Lebensjahres geimpft sind. Weil neben Kleinkindern besonders häufig auch Jugendliche und junge Erwachsene an Masern erkranken, empfiehlt die STIKO für alle nach 1970 Geborenen die Masernimpfung, sofern sie ungeimpft sind, ihr Impfstatus unklar ist oder sie nur einmal in der Kindheit geimpft wurden.³ Bei vor 1970 Geborenen wird davon ausgegangen, dass die meisten die Masern durchgemacht haben. Ab 1973 wurde durch die STIKO die Einfachimpfung, ab 1991 die Zweifachimpfung empfohlen.

KOMPLIKATIONEN DURCH MASERNINFEKTIONEN

Komplicationen durch Maserninfektionen sind keine Seltenheit. So werden in industrialisierten Ländern beispielsweise bei ein bis sechs Prozent der maserninfizierten Patienten Pneumonien und bei 0,1 Prozent Enzephalitiden beobachtet. Tödliche Verläufe sind bekannt. Gefürchtet ist zudem die subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE), eine degenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems, die sich durchschnittlich sechs bis acht Jahre nach einer Maserninfektion manifestiert und stets eine infauste Prognose hat.⁴ Im Juli 2013 erschienene epidemiologische Daten weisen darauf hin, dass die SSPE häufiger auftreten könnte als bisher angenommen.⁵

VERTRAUEN IN IMPFUNGEN ERHÖHEN

Die zurzeit in Deutschland zugelassenen Masern- und kombinierten Masern-, Mumps-, Röteln- und Varizellenimpfstoffe sind auf den Internetseiten des PEI unter www.pei.de/impfstoffe verzeichnet.

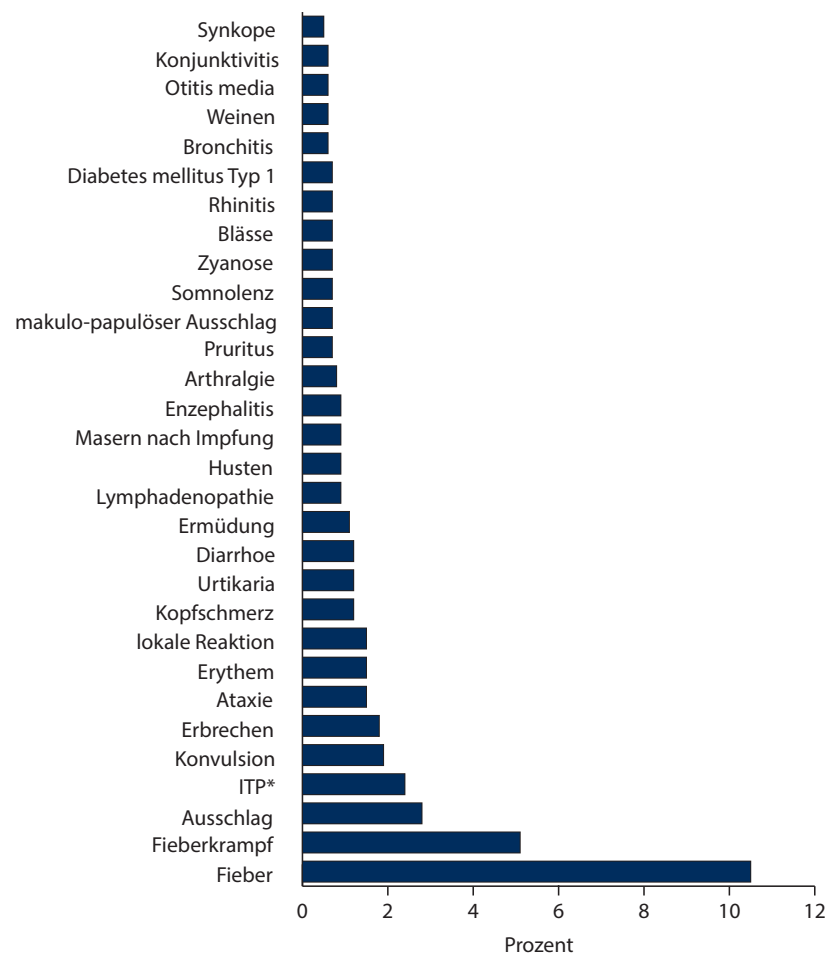
Eine wichtige Voraussetzung, um das Vertrauen in Impfungen und die Impfbereitschaft zu erhöhen, ist eine möglichst hohe Transparenz im Bereich der Pharmakovigilanz von Impfstoffen. Das Paul-Ehrlich-Institut veröffentlicht jährlich in der ersten Ausgabe des Bulletins zur Arzneimittelsicherheit (Märzausgabe) einen Bericht zu den Verdachtsfällen von Nebenwirkungen/Impfkomplicationen aller Impfstoffe aus dem vorletzten Jahr sowie eine Liste der Kausalitätsbewertungen des PEI.⁶

Anlässlich wiederkehrender Masernausbrüche und Diskussionen um die Impfskepsis in Deutschland hat das Paul-Ehrlich-Institut außerdem eine Auswertung aller seit Inkrafttreten des Infektionsschutzgesetzes gemeldeten Verdachtsfälle von Impfkomplicationen vorgenommen, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe von monovalenten oder kombinierten Masernimpfstoffen gemeldet wurden.

AUSWERTUNG VON VERDACHTSFÄLLEN ZU MASERNIMPFUNGEN

In die Auswertung wurden alle Verdachtsfälle einer Impfkomplication oder einer Nebenwirkung nach Impfung mit monovalenten oder kombinierten Masernimpfstoffen einbezogen, die dem PEI im Zeitraum vom 01.01.2001 bis zum 31.12.2012 gemeldet wurden.

Neben der medizinischen Bewertung jedes einzelnen Falles werden im PEI zusätzlich quantitative Methoden zur Signaldetektion eingesetzt (Disproportionalitätsanalyse, Beschreibung siehe Bulletin 1/2012, S. 17 ff.).



*idiopathische thrombozytopenische Purpura

Abbildung:
Verteilung der gemeldeten Reaktionen nach Impfung mit monovalenten oder kombinierten Masernimpfstoffen

(in Prozent der gemeldeten Reaktionen n=5.297)

Die Daten zur altersstratifizierten Disproportionalitätsanalyse sind der Originalpublikation zu entnehmen.¹

REFERENZEN

1. Mentzer D et al.: Sicherheit und Verträglichkeit von monovalenten Masern- und kombinierten Masern-, Mumps-, Röteln- und Varizellenimpfstoffen. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz. 2013;56(9):1253-1259
2. Carillo-Santistevé P et al.: Measles still spreads in Europe: who is responsible for the failure to vaccinate? Clin Microbiol Infect. 2012;18(5):50-56
3. Epidemiologisches Bulletin. Robert Koch-Institut. 2013;25:240
4. Strebel PM et al.: Measles vaccine. In: Plotkin SA et al. (Hrsg): Vaccines. 352-387. Elsevier Saunders 2013
5. Schönberger K et al.: Epidemiology of Subacute Sclerosing Panencephalitis (SSPE) in Germany from 2003 to 2009: A Risk Estimation. PLoS One. 2013 Jul 9;8(7):e68909. doi: 10.1371/journal.pone.0068909
6. www.pei.de/bulletin-sicherheit
7. Patja A et al.: Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during fourteen-year prospective follow-up. Pediatr Infect Dis J. 2000;19(12):1127-1134

In den zwölf Jahren von 2001 bis einschließlich 2012 wurden dem PEI insgesamt 1.696 Verdachtsfälle von Nebenwirkungen mit 5.297 Reaktionen nach Impfung mit monovalenten oder kombinierten Masernimpfstoffen von verschiedenen Quellen gemeldet (Zulassungsinhaber, Arzneimittelkommissionen der deutschen Ärzteschaft und der Apotheker, Angehörige von Gesundheitsberufen, Gesundheitsämter, Patienten). Bei 14,1 Prozent der gemeldeten Fälle wurden zusätzlich zu den masernhaltigen Impfstoffen weitere Impfstoffe verabreicht. 76,7 Prozent der Meldungen waren schwerwiegend. Die Mehrzahl der Meldungen (56,6 %) bezog sich auf Kinder, die jünger als zwei Jahre waren.

Aus der Anzahl der vom PEI für Deutschland freigegebenen Impfdosen, die näherungsweise der Anzahl verimpfter Dosen entspricht, errechnet sich eine mittlere Melderate in den zwölf Jahren von 5,7 Fallmeldungen auf 100.000 freigegebene Impfdosen eines monovalenten oder kombinierten Masernimpfstoffs. Bei 53,7 Prozent der gemeldeten Verdachtsfälle kam es zu einer vollständigen Restitution der Gesundheit. Bei 16 Prozent wurde der Allgemeinzustand der geimpften Personen als noch nicht wiederhergestellt, bei 2,7 Prozent als gebessert und bei 23,3 Prozent als nicht bekannt angegeben. Bei 3,4 Prozent der geimpften Personen wurde im Zusammenhang mit der Impfung ein bleibender Schaden mitgeteilt und bei 0,9 Prozent der gemeldeten Verdachtsfälle wurde ein tödlicher Ausgang berichtet.

Eine Übersicht der Meldungen an das PEI sowie über die Kausalitätsbewertung und Signaldetektion ist in der Originalpublikation einzusehen.¹

Die 30 am häufigsten gemeldeten Impfreaktionen nach Anwendung der monovalenten oder kombinierten Masernimpfstoffe beziehen sich vorwiegend auf bekannte, in den Fachinformationen genannte Nebenwirkungen wie Fieber, Fieberkrampf, idiopathische Thrombozytopenie, Ausschlag, Impfmasern und Lokalreaktion (Abbildung Seite 13).

Eine Disproportionalitätsanalyse der Fallberichte ergab keinen Hinweis auf ein neues, bisher nicht bekanntes Sicherheitssignal.

In den zwölf Jahren von 2001 bis 2012 hat das PEI 15 Berichte über Verdachtsfälle mit einem tödlichen Ausgang erhalten. In keiner dieser 15 Meldungen wurde der ursächliche Zusammenhang vom PEI als „gesichert“, „wahrscheinlich“ oder „möglich“ bewertet. Fünf Meldungen beziehen sich auf plötzliche ungeklärte Todesfälle, bei denen auch im Rahmen einer Autopsie keine eindeutige Todesursache festgestellt werden konnte. Die geringe Zahl der Meldungen von Todesfällen ohne autopsisch erkennbare Ursache im zeitlichen Zusammenhang mit monovalenten oder kombinierten Masernimpfstoffen innerhalb des Beobachtungszeitraums von zwölf Jahren spricht vor dem Hintergrund der neueren wissenschaftlichen Erkenntnisse über den plötzlichen Tod bei Kindern und jungen Erwachsenen für ein koinzidentes Geschehen.

FAZIT

Die Analyse der Spontanerfassungsdaten der Jahre 2001 bis 2012 aus Deutschland zu masernhaltigen Impfstoffen zeigt kein neues Risikosignal auf. Die Daten des PEI sind im Einklang mit den Ergebnissen einer prospektiven Untersuchung aus Finnland, in der die Daten eines aktiven Nebenwirkungserfassungssystems für den Zeitraum 1982 bis 1996 analysiert wurden.⁷ Aus den Spontanerfassungsdaten und der medizinischen Literatur ergibt sich vor dem Hintergrund der schweren Komplikationen der Wildvirusinfektionen keine Änderung der positiven Risiko-Nutzen-Bewertung der monovalenten und kombinierten Masernimpfstoffe.

// Kein Risikosignal für das Auftreten eines komplexen regionalen Schmerzsyndroms (CRPS) nach HPV-Impfung in Deutschland //

J. PRESTEL

(PEI)

In Japan wurde im Juni 2013 die Empfehlung für die Impfung gegen HPV (Humane Papillomviren) ausgesetzt, bis weitere Erkenntnisse zu fünf Verdachtsfällen eines komplexen regionalen Schmerzsyndroms (CRPS) und 38 Verdachtsfällen von generellen systemischen Schmerzen vorliegen. Im Folgenden werden das Krankheitsbild des CRPS, Verdachtsmeldungen nach HPV-Impfung aus Deutschland und Literatur zum Auftreten der Erkrankung nach Impfungen vorgestellt.

HINTERGRUND

Das japanische Gesundheitsministerium informierte im Juni 2013 darüber, dass in Japan die Empfehlung für die HPV-Impfung so lange ausgesetzt wird, bis die Ergebnisse einer detaillierten Untersuchung zu fünf Verdachtsfällen eines komplexen regionalen Schmerzsyndroms (Complex regional pain syndrome, CRPS) und 38 Verdachtsfällen von generellen systemischen Schmerzen vorliegen. Die HPV-Impfstoffe sind in Japan allerdings weiterhin für Personen, die die Impfung wünschen, verfügbar und wurden nicht vom Markt genommen.

Das Thema wurde auch vom Global Advisory Committee for Vaccine Safety (GACVS) der Weltgesundheitsorganisation diskutiert, das in seinem Bericht das hohe Sicherheitsprofil beider HPV-Impfstoffe hervorhebt und bezüglich der fünf CRPS-Fallmeldungen aus Japan auf das Fehlen notwendiger Informationen zu den Fällen hinweist, was mit diagnostischen Unsicherheiten verbunden ist.¹

KRANKHEITSBILD DES CRPS

Das komplexe regionale Schmerzsyndrom gehört zu den neurologisch-orthopädisch-traumatologischen Erkrankungen. Es tritt typischerweise nach Traumen oder Operationen im Bereich der Extremitäten auf, kann jedoch auch auftreten, ohne dass ein vorausgegangenes Ereignis identifiziert werden kann. Es ist durch anhaltende regionale Schmerzen, eine Dysfunktion des autonomen Nervensystems – insbesondere Störungen der Hautdurchblutung mit Änderung von Hauttemperatur und Hautfarbe, Störungen des Schwitzens und Ödeme –, Sensibilitätsstörungen, Störungen der Motorik, einschließlich Bewegungseinschränkungen, und durch trophische Störungen an Hautanhangsgebilden wie Haaren und Nägeln, im Bindegewebe und in Muskeln und Knochen charakterisiert. Langfristig kann es zu einer Dystrophie und Atrophie von Gliedmaßen kommen. Der Pathomechanismus ist weitgehend unbekannt; es wird angenommen, dass sowohl das periphere als auch das zentrale Nervensystem involviert sind. Bemerkenswert ist, dass das Auftreten eines CRPS und dessen Schweregrad nicht mit dem Schweregrad der Ausgangsverletzung korrelieren. Vor allem wenn die Symptome erst in einem späteren Stadium korrekt diagnostiziert und zu spät oder falsch therapiert werden, ist die Prognose eher ungünstig, und es kann zu schweren funktionellen Beeinträchtigungen kommen.

Man spricht von einem CRPS Typ I (frühere Bezeichnung: Morbus Sudeck/sympathische Reflexdystrophie), wenn bei der Schädigung eine umschriebene Verletzung peripherer Nerven nicht nachweisbar ist, und von CRPS Typ II, wenn es bei der Schädigung zu einer nachweisbaren Verletzung peripherer Nerven kommt.

VERDACHTSMELDUNGEN EINES CRPS NACH HPV-IMPfung AUS DEUTSCHLAND

Eine Recherche der Meldungen aus Deutschland zu HPV-Impfstoffen in der UAW-Datenbank des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) mit dem Suchbegriff „komplexes regionales Schmerzsyndrom“ ergab fünf Treffer. In dieser Datenbank sind alle Verdachtsmeldungen zu Impfkomplicationen und Nebenwirkungen aus Deutschland bezüglich der HPV-Impfstoffe seit deren Zulassung im Jahr 2006 (Gardasil®) bzw. 2007 (Cervarix®) enthalten. Bei zwei dieser fünf Meldungen war klar ersichtlich, dass kein CRPS vorliegt: Bei einer Meldung war die berichtete Diagnose einer Rückenmarksentzündung durch Zusatzuntersuchungen nachgewiesen. Die andere Meldung bezog sich auf „Schmerzsyndrome Kopf und Abdomen“ bei bereits vor der Impfung bekannten Bauchschmerzen im Rahmen der Periodenblutung und bei vorbekannter Migräne. Zwei der verbleibenden drei Meldungen erhielt das PEI im Jahr 2008 und eine im Jahr 2013. Alle Meldungen betrafen den Impfstoff Gardasil®. Eine Übersicht dieser drei Meldungen mit Einteilung gemäß der Budapest-Kriterien des CRPS² ist in der Tabelle dargestellt. Bei einer der Meldungen sind die CRPS-Diagnosekriterien erfüllt. Allerdings war es vor den Impfungen mit Gardasil® und vor dem Auftreten des CRPS zu einem Verkehrsunfall mit Anpralltrauma des linken Kniegelenks gekommen, sodass ein ursächlicher Zusammenhang zwischen den Gardasil®-Impfungen und dem CRPS als unwahrscheinlich angesehen wird. Bei der zweiten Meldung sind die CRPS-Diagnosekriterien nicht erfüllt und bei der dritten Meldung sind eine Einteilung gemäß den CRPS-Diagnosekriterien und eine Bewertung des ursächlichen Zusammenhangs derzeit nicht möglich, weil bisher kaum Informationen zu diesem Fall vorliegen.

Somit ergibt sich derzeit in Deutschland kein Risikosignal bezüglich CRPS nach HPV-Impfung.

FALLBERICHTE ZU CRPS NACH IMPFUNGEN IN DER LITERATUR

Die Beschreibung einer Fallserie von fünf Berichten eines CRPS Typ I wurde 2012 von australischen Autoren veröffentlicht.³ Vier Fälle betrafen eine HPV-Impfung (davon ein Fall aus Großbritannien nach Cervarix® und drei Fälle aus Australien nach Gardasil®) und ein Fall aus Australien bezog sich auf eine Impfung mit Boostrix® (Diphtherie-Tetanus-Pertussis-Impfung). Bei vier der fünf Patienten waren die unerwünschten Reaktionen selbstlimitierend. Als Diagnosekriterien wurden die Budapest-Kriterien² herangezogen, die sich allerdings nicht durch hohe Spezifität auszeichnen. Die Autoren diskutieren, ob der Nadelstich bei der Impfung und nicht so sehr das Antigen oder Adjuvanz möglicherweise eine Schmerzreaktion bewirkt, die ausreichend sein könnte, um ein CRPS zu triggern.

Auch nach anderen Impfungen, wie zum Beispiel Influenza A(H1N1)-⁴, Röteln-⁵ und Hepatitis-B-Impfung⁶ wurden in der Literatur vereinzelte Fälle eines CRPS^{4,5} beziehungsweise eine Fallserie von vier Berichten⁶ veröffentlicht.

REFERENZEN

1. GACVS Safety update on HPV Vaccines. 13.06.2013; http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/130619HPV_VaccineGACVSstatement.pdf
2. Harden RN et al.: Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2007;8:326-331
3. Richards S et al.: Complex regional pain syndrome following immunisation. *Arch Dis Child*. 2012;97:913-915
4. Kwun BS et al.: Complex regional pain syndrome by vaccination: a case of complex regional pain syndrome after vaccination of influenza A(H1N1). *Pediatr Int*. 2012;54(3): e4-e6
5. Genc H et al.: Complex regional pain syndrome type-I after rubella vaccine. *Eur J Pain*. 2005;9(5):517-520
6. Jastaniah WA et al.: Complex regional pain syndrome after hepatitis B vaccine. *J Pediatr*. 2003;143(6):802-804

FAZIT UND WEITERES PROZEDERE

Derzeit gibt es in Deutschland kein Risikosignal bezüglich CRPS nach HPV-Impfung. Auf europäischer Ebene beschäftigte sich das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) in seiner Julisitzung mit den Berichten eines CRPS. Eine Fragenliste wurde an beide Zulassungsinhaber geschickt, die innerhalb von 60 Tagen beantwortet werden soll. Im Anschluss wird innerhalb von weiteren 60 Tagen eine Bewertung durch die EMA erfolgen.

Meldung; Pat.-Alter (in Jahren) (alle weiblich)	Gemeldete Reaktionen/Diagnosen	Klinische Diagnosekriterien eines CRPS (gemäß Budapest-Kriterien ²⁾ erfüllt? (Siehe 1.-4.)	1. Anhaltender Schmerz, der durch ein Anfangstrauma nicht mehr erklärt wird	2. In der Anamnese muss jeweils mindestens ein Symptom aus drei der vier folgenden Kategorien* berichtet werden:				3. Bei der Untersuchung muss jeweils mindestens ein Symptom aus zwei der vier folgenden Kategorien* vorliegen:				4. Keine andere Diagnose erklärt die Symptomatik besser	Bemerkungen
				a) sensibel	b) vasomotorisch	c) sudomotorisch/Ödem	d) motorisch/trophisch	a) sensibel	b) vasomotorisch	c) sudomotorisch/Ödem	d) motorisch/trophisch		
Nr. 1 (14 J.)	u.a. Verschlechterung des linken Knies; Verdacht auf Morbus Sudeck;	ja	ja (linkes Knie)	unb.	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	Verkehrsunfall mit Anpralltrauma des linken Kniegelenks vor den Impfungen mit Gardasil® und vor Auftreten des CRPS. Ursächlicher Zusammenhang zwischen Gardasil®-Impfungen und CRPS deswegen unwahrscheinlich.
Nr. 2 (14 J.)	Verdacht auf sympathische Reflexdystrophie; unklare Schmerzen an den Extremitäten; generalisiertes juveniles Schmerzverstärkungssyndrom;	nein	ja (Schmerz in Armen und Beinen mit wechselnder Intensität und Lokalisation, links > rechts; außerdem Kopfschmerzen)	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein	ja	? (generalisiertes Schmerzverstärkungssyndrom)	
Nr. 3 (Jugendliche; Alter nicht berichtet)	CRPS	Klassifikation gemäß den Diagnosekriterien derzeit nicht möglich, weil bisher zu dieser Meldung kaum Informationen vorliegen.	ja (Arm)	unb.	unb.	unb.	ja	unb.	unb.	unb.	unb.	unb.	Bewertung des ursächlichen Zusammenhangs derzeit nicht möglich, da kaum Informationen zu diesem Fall vorliegen.

Tabelle: Verdachtsfallmeldungen bezüglich Gardasil®-impfung und CRPS
Legende:

*: Kategorien:

a) Sensible Symptome: Hyperalgesie, „Hyperästhesie“, Allodynie und/oder Schmerz bei Druck auf Gelenke/ Knochen/ Muskeln

b) Vasomotorische Symptome: Asymmetrie der Hauttemperatur und/oder Veränderung der Hautfarbe

c) Sudomotorische Symptome/ Ödem: Asymmetrie im Schwitzen und/oder Ödem

d) Motorische/ trophische Symptome: Reduzierte Beweglichkeit, Schwäche, Tremor, Dystonie und/oder trophische Veränderungen an Haaren, Nägeln oder Haut

unb. = unbekannt

// Nebenwirkungsmeldungen durch Verbraucher – Auswertung der Testphase des Internetportals //

A. MERGEL
D. MENTZER
B. KELLER-
STANISLAWSKI
(PEI)
N. PAESCHKE
(BfArM)

Am 26. Oktober 2012 trat die sogenannte 16. AMG-Novelle in Kraft, in der die EU-Richtlinie 2010/84/EU mit wichtigen Neuerungen zur Pharmakovigilanz umgesetzt wurde. Dazu gehört auch die Möglichkeit für Patienten und Verbraucher, der zuständigen Bundesoberbehörde Verdachtsfälle von Nebenwirkungen direkt zu melden. Im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2/2012 wurde ein vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI) gemeinsam eingerichtetes Internetportal vorgestellt, in dem Patienten und Verbraucher mit Hilfe eines vereinfachten webbasierten Formulars Nebenwirkungen (UAW, unerwünschte Arzneimittelwirkung) melden können.¹ Die sechsmonatige Testphase ist inzwischen abgeschlossen. Im folgenden Beitrag wird über die Erfahrungen in den ersten sechs Monaten berichtet.

VEREINFACHTE ONLINE-MELDUNG FÜR PATIENTEN

Das PEI und das BfArM hatten am 2. Oktober 2012 ein gemeinsames Projekt gestartet, in dem ein vereinfachter elektronischer Meldeweg für Patienten erprobt wurde, der eine schnelle Erfassung und Analyse der Verdachtsfälle ermöglichen sollte.

Das seitdem verfügbare Internetportal ist auf den Internetseiten des PEI im Bereich Patienten und Verbraucher² sowie auf den Internetseiten des BfArM im Bereich Pharmakovigilanz/Formulare³ untergebracht. Da das Internetportalhosting beim Paul-Ehrlich-Institut angesiedelt ist, kann man das Portal unter folgendem Link <https://verbraucher-uaw.pei.de> direkt erreichen.

Seit Juni 2013 bestehen auch weitere Optionen für die Übermittlung der UAW-Meldungen. Über die neue Applikation für mobile Endgeräte wird auf der Seite 24 dieses Bulletins berichtet.

AUSWERTUNG DER MELDUNGEN

Im Zeitraum von 2. Oktober 2012 bis 1. April 2013 wurden insgesamt 17.109 Anmeldungen in der Datenbank registriert. 4.815 Mal wurde das Meldeformular für die Verdachtsmeldung geöffnet (Tabelle 1). Es gab 636 Eingabeversuche in das Formular, die zu 52,2 Prozent unvollständig waren beziehungsweise vorzeitig abgebrochen wurden. Der Großteil der unvollständigen Eingabeversuche bestand aus der Eingabe weniger Buchstaben, was darauf hindeutet, dass die Verbraucher dieses Portal damit testen wollten. Ein kleiner Teil der unvollständigen Meldungen (sechs Prozent) enthielt zwar einen Teil der erforderlichen Daten, wie zum Beispiel Adresse, Arzneimittel oder Nebenwirkung, wurde dann aus unbekanntem Gründen jedoch abgebrochen. Dadurch waren die Minimalkriterien für eine UAW-Verdachtsfallmeldung nicht erfüllt (Nennung von Absender, Nebenwirkung und Arzneimittel). In diesem Zusammenhang ist die Angabe der E-Mail-Adresse bei der elektronischen Meldung wünschenswert, um gegebenenfalls noch fehlende Angaben erfragen zu können. Insgesamt wurden 304 valide UAW-Meldungen direkt von Patienten oder Angehörigen über diese Datenbank gemeldet.

Tabelle 1: Analyse der Nutzung des Internetportals zur Verbrauchermeldung im Zeitraum 2. Oktober 2012 bis 1. April 2013

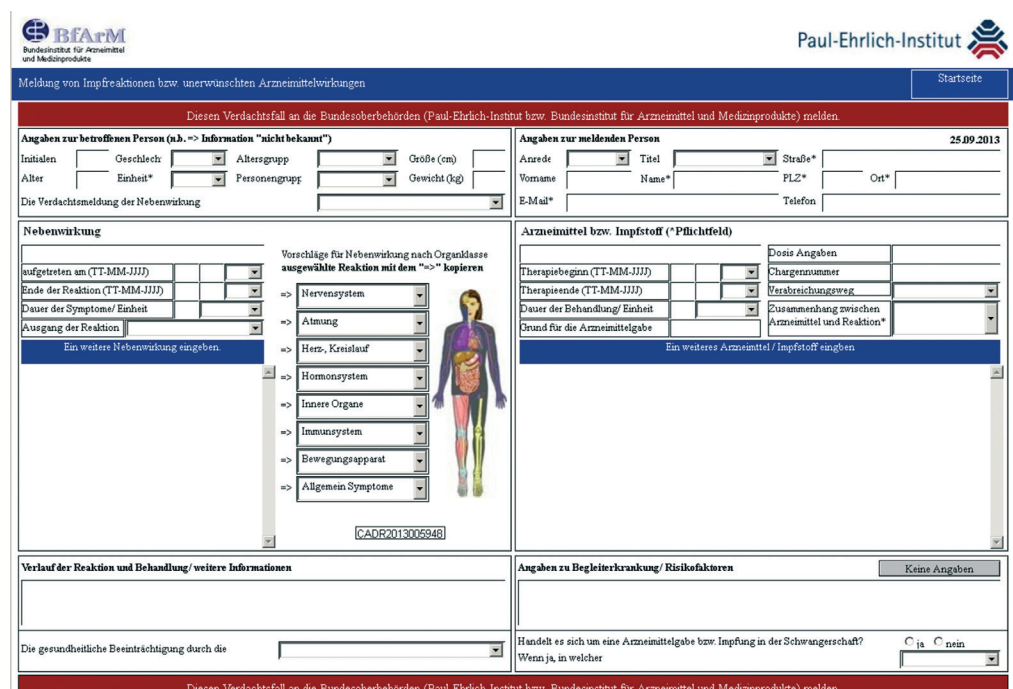
Genutzte Option durch den Verbraucher	Anzahl der Aktivitäten
Portalanmeldungen	17.109
Formular geöffnet ohne Eingabe	4.179
Formular geöffnet mit Eingabe	
– vollständige (validierungsfähige) Daten	304
– Minimalkriterien* nicht erfüllt	20
– offensichtlich nur Eingabetest (z. B. Eingabe eines Buchstabens)	312

*Minimalkriterien einer UAW-Verdachtsfallmeldung sind erfüllt, wenn Absender, Nebenwirkung und Arzneimittel genannt werden.

251 der UAW-Meldungen (82,6 %), bei denen die Minimalkriterien erfüllt waren, bezogen sich auf Arzneimittel im Zuständigkeitsbereich des BfArM und 53 (17,4 %) betrafen Arzneimittel im Zuständigkeitsbereich des PEI.

Tabelle 2 zeigt die Verteilung der Meldungen nach Arzneimittelgruppen entsprechend des ATC-Klassifikationssystems (Anatomisch-therapeutisch-chemisches Codierungssystem für Arzneimittel). Die meisten UAW-Meldungen in der Zuständigkeit des BfArM beziehen sich auf Antibiotika und Arzneimittel aus der ATC-Hauptgruppe „Nervensystem“ (z. B. Psychopharmaka). Bei den Meldungen in der Zuständigkeit des PEI machen UAW-Meldungen zu Kombinationsimpfstoffen und Influenzaimpfstoffen den größten Anteil aus.

Abbildung:
Screenshot des Internetportals



The screenshot shows the BfArM reporting form for adverse drug reactions. It includes fields for patient data (Initials, Gender, Age Group, Height, Weight), reporting person details (Address, Title, Street, Postal Code, Location, Name, E-Mail, Phone), and specific information about the reaction (Onset, End, Duration, Outcome). A central section allows selecting an organ system (e.g., Nervensystem, Atmung, Herz, Kreislauf) and a specific reaction. There are also fields for drug details (Therapy start/end, Dose, Route) and a section for the course of the reaction and treatment. The form is dated 25.09.2013.

Tabelle 2: UAW-Meldungen durch Verbraucher – geordnet nach ATC-Hauptgruppen

ATC-Code	ATC-Hauptgruppe	Arzneimittelgruppe	Anzahl der Meldungen*	Anteil der Meldungen in Prozent
A01AC – A12AX	alimentäres System und Stoffwechsel	z. B. Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	16	5,3
B01AA – B06AA	Blut und blutbildende Organe	z. B. Antikoagulanzen	8	2,7
C01CA – C10BA	kardiovaskuläres System	z. B. Antihypertensiva	37	12,3
D01BA – D11AX	Dermatika	z. B. Aknemittel	5	1,7
G01AF – G04CA	Urogenitalsystem und Sexualhormone	z. B. Antikonzeptiva	39	13,0
H03AA	Hormone, systemisch (ohne Sexualhormone)	z. B. Schilddrüsentherapie	5	1,7
J01FF	Antiiinfektiva für systemische Gabe	Antibiotika zur systemischen Anwendung	41	13,6
J05AB	Antiiinfektiva für systemische Gabe	antivirale Substanzen zur systemischen Anwendung	2	0,7
J06BB	Antiiinfektiva für systemische Gabe	Immusera und Immunglobuline	2	0,7
J07AH	Antiiinfektiva für systemische Gabe	Impfstoffe gegen Meningokokken	1	0,3
J07AJ – J07CA	Antiiinfektiva für systemische Gabe	Kombinationsimpfstoffe	20	6,6
J07AM51	Antiiinfektiva für systemische Gabe	Impfstoffe gegen Tetanus	3	1,0
J07AL02	Antiiinfektiva für systemische Gabe	Impfstoffe gegen Pneumokokken	3	1,0
J07AP01	Antiiinfektiva für systemische Gabe	Impfstoffe gegen Typhus	1	0,3
J07BA01	Antiiinfektiva für systemische Gabe	FSME-Impfstoffe	3	1,0
J07BB02	Antiiinfektiva für systemische Gabe	Influenza-Impfstoffe	22	7,3
J07BC20	Antiiinfektiva für systemische Gabe	Impfstoffe gegen Hepatitis	1	0,3
J07BH02	Antiiinfektiva für systemische Gabe	Rotavirus-Impfstoffe	1	0,3
J07BL1	Antiiinfektiva für systemische Gabe	Impfstoffe gegen Gelbfieber	1	0,3
L01XA – L04AA	antineoplastische und immunmodulierende Substanzen	z. B. antineoplastische Mittel	7	2,3
M01CC – M05BA	Muskel- und Skelettsystem	z. B. Antiphlogistika und Antirheumatika	18	6,0
N01BB – N06BA	Nervensystem	z. B. Psychopharmaka	47	15,6
P01BB	antiparasitäre Substanzen, Insektizide, Repellenzien	z. B. Mittel gegen Protozoenerkrankungen	1	0,3
R01BA – R06AE	Respirationstrakt	z. B. Rhinologika	15	5,0
S01ED	Sinnesorgane	z. B. Ophthalmika	2	0,7

*In einigen Meldungen wurden die Nebenwirkungen zu mehreren Produkten aufgelistet.

Die Meldungen, die über das neue Internetportal eingingen, kamen aus allen Teilen Deutschlands (Tabelle 3). Die Tatsache, dass die Meldungen aus allen Bundesländern vorliegen, spricht dafür, dass die Information über das neue Portal deutschlandweit bekannt wurde. Es bestehen geringe Unterschiede in der Meldehäufigkeit zwischen den Bundesländern. Zwei Meldungen kamen aus Österreich.

Tabelle 3: Anzahl der Meldungen aus den einzelnen Bundesländern

Bundesland	Anzahl Meldungen	Zahl der Meldungen pro eine Million Einwohner ⁴
Baden-Württemberg	34	3,22
Bayern	42	3,35
Berlin	31	9,18
Brandenburg	13	5,31
Bremen	2	3,05
Hamburg	16	9,23
Hessen	28	4,65
Mecklenburg-Vorpommern	6	3,75
Niedersachsen	17	2,19
Nordrhein-Westfalen	55	3,13
Rheinland-Pfalz	12	3,01
Saarland	2	2,01
Sachsen	7	1,73
Sachsen-Anhalt	4	1,77
Schleswig-Holstein	21	7,48
Thüringen	7	3,23

VERGLEICH ZU ANDEREN MELDEWEGEN

Verbrauchermeldungen sind zusätzlich zur Online-Meldung auch über andere Meldewege berichtet worden. Exemplarisch wurde dies im Rahmen der Zwischenauswertung für die Impfstoffmeldungen analysiert. Die Auswertung in Tabelle 4 auf Seite 22 zeigt die unterschiedlichen Meldewege für die Mitteilung von UAW-Verdachtsfällen zu Impfstoffen durch Verbraucher. 14,3 Prozent der Meldungen wurden über die webbasierte Verbraucherdatenbank gesendet und 15,2 Prozent in die Datenbank eingetragen, die eigentlich für die Meldung durch Ärzte gedacht ist. Den größten Anteil machen mit 66,3 Prozent die Meldungen der Verbraucher aus, die über den pharmazeutischen Unternehmer das PEI erreichen. 4,2 Prozent der Meldungen erfolgten auf einem anderen Weg wie E-Mail oder Brief. Immerhin 13,3 Prozent aller Meldungen zu Impfnebenwirkungen, die im betrachteten Zeitraum das PEI erreicht haben, kamen von Patienten und Verbrauchern.

Tabelle 4: Meldewege von Verdachtsfällen zu Impfnebenwirkungen durch Patienten und Verbraucher aus Deutschland

Meldeweg	Anzahl der Meldungen (%)
über die Verbraucherdatenbank	14,3
über die Datenbank für Ärzte	15,2
andere Wege: per E-Mail, Fax, Brief	4,2
über den pharmazeutischen Unternehmer*	66,3

* Meldungen, in denen Patienten als Meldende angegeben wurden

Auch beim BfArM gehen nur wenige direkt durch die Verbraucher gesendete Meldungen ein. Von rund 10.300 Spontanberichten im genannten Zeitraum war in 2.983 Fällen eine Datenquelle angegeben, die nicht den Angehörigen der Heilberufe zuzurechnen ist (consumer or other non-healthcare professional). Davon waren in 760 Fällen ergänzend auch Angehörige der Heilberufe als zusätzliche Datenquelle genannt. 28 Verdachtsfallmeldungen von Verbrauchern beziehungsweise Patienten wurden dem BfArM über die Webseite für Angehörige der Heilberufe übersandt. Weitere 64 Verdachtsfälle wurden in Papierform direkt an das BfArM berichtet. Einschließlich der 251 Meldungen über das Internetportal zur Verbrauchermeldung waren im genannten Zeitraum insgesamt 343 Eingänge von Verbrauchern zu verzeichnen, die nicht durch pharmazeutische Unternehmen an das BfArM berichtet worden sind. Das macht einen Anteil von rund 11,5 Prozent an der Gesamtzahl der Meldungen aus, an denen Verbraucher/Patienten als Datenquelle beteiligt waren, und von 3,3 Prozent bezogen auf die Gesamtzahl der eingegangenen Spontanmeldungen.

ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION

Die Anzahl der Besuche des Internetportals zur Meldung von UAW durch Verbraucher weisen auf ein großes Interesse der Bevölkerung hin. Viele Besucher haben sich zu der Gestaltung und Anwenderfreundlichkeit der webbasierten Datenbank geäußert. Insbesondere zu Beginn der Testphase gab es von Seiten der Verbraucher zahlreiche Anregungen zur Verbesserung der Nutzerfreundlichkeit des Meldeformulars, die auch, sofern technisch möglich, bereits berücksichtigt wurden.

Die Anzahl der Meldungen, die über die webbasierte Datenbank an die zuständigen Bundesoberbehörden BfArM und PEI berichtet wurden und die Minimalkriterien erfüllen, ist bisher im Vergleich zur Gesamtzahl der UAW-Meldungen im selben Zeitraum gering. Die Erfahrungen anderer nationaler Behörden nach Einführung der Möglichkeit der direkten UAW-Meldung durch Patienten sind ähnlich. So startete die Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) im Vereinigten Königreich (UK) im Jahr 2005 ein Pilotprojekt mit einem speziellen webbasierten Meldeformular (Patient Yellow Card) für die Patientenmeldungen. In den ersten sechs Monaten erhielt die Behörde 407 Meldungen von den Patienten.⁵ Nach fünf Jahren lag der Anteil der Patientenmeldungen an allen Meldungen bei sieben Prozent (1.847 Meldungen).⁶ Ob die Meldeaktivität durch Verbraucher ähnlich wie im Vereinigten Königreich ansteigen wird, bleibt abzuwarten.

FAZIT

In der sechsmonatigen Testphase des Internetportals für Verbraucher vom 2. Oktober 2012 bis 2. April 2013 wurden insgesamt 17.109 Anmeldungen in der Datenbank registriert und 304 valide UAW-Verdachtsfallmeldungen erfasst. Die meisten UAW-Meldungen in der Zuständigkeit des BfArM bezogen sich auf Antibiotika und Arzneimittel aus der ATC-Hauptgruppe „Nervensystem“ (z. B. Psychopharmaka). In der Zuständigkeit des PEI dominierten Meldungen zu Impfstoffen. Die Verbraucher machten eine Reihe von Verbesserungsvorschlägen, die bei der Auswertung nach Abschluss der Testphase berücksichtigt wurden. BfArM und PEI bitten darum, dass möglichst vollständige Meldungen übermittelt werden. Nur solche Verdachtsfälle können bewertet und für die Signaldetektion verwendet werden.

REFERENZEN

1. Mergel A et al.: UAW-Meldung durch Patienten – spezielles Internetportal geplant. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. Juni 2012;18-21

2. http://www.pei.de/DE/infos/patienten/patienten-node.html;jsessionid=EB91DC2C0F2BA6D0CF5F5F272259758B.1_cid344

3. http://www.bfarm.de/DE/Service/Formulare/functions/Pharmakovigilanz/_node.html

4. Statistisches Bundesamt Pressemitteilung Nr. 283 vom 27.08.2013: Einwohnerzahl der Bundesländer in Deutschland am 31. Dezember 2012

5. McLernon DJ et al.: Adverse Drug Reaction Reporting in the UK: A Retrospective Observational Comparison of Yellow Card Reports Submitted by Patients and Healthcare Professionals. Drug Saf. 2010;33(9):775-788

6. MHRA annual statistics 2009/10: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con090868.pdf>

// Meldung von Verdachtsfällen von Verbrauchern mittels Smartphone beziehungsweise Tablet-PC //

D. MENTZER

(PEI)

Das Internet mit seinen Webseiten bietet eine Vielzahl von Möglichkeiten, Informationen zeitnah einer breiten Öffentlichkeit zu präsentieren und ist damit auch für Behörden ein wichtiges Kommunikations- und Informationswerkzeug. Seit 2. Oktober 2012 können Patienten und Verbraucher Verdachtsfälle von Nebenwirkungen über ein Internetangebot der zuständigen Bundesoberbehörden Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und Paul-Ehrlich-Institut, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, (PEI) direkt melden. Seit Juni dieses Jahres ist dies nun auch mit mobilen Endgeräten möglich.

Moderne Datenbankprogramme machen es möglich, komplex verknüpfte Informationen übersichtlich auf Webseiten darzustellen. Das PEI betreibt seit 2007 eine Webseite, auf der Informationen zu Verdachtsmeldungen von Nebenwirkungen öffentlich zugänglich sind, die das PEI seit 2001 erhalten hat (<http://www.pei.de/db-uaw>). Die Datenbank wird von der Fachöffentlichkeit sowie von interessierten Laien regelmäßig besucht beziehungsweise genutzt (durchschnittlich 500 Besucher pro Monat).

Seit Oktober 2012 können Patienten und Verbraucher Verdachtsfälle von Nebenwirkungen durch Arzneimittel über das Internet direkt an die Behörden melden (www.pei.de/verbraucher-uaw). Die Testphase dieser Anwendung ist inzwischen abgeschlossen und die Anwendung im Regelbetrieb. Eine Auswertung der Testphase ist in diesem Bulletin auf den Seiten 18 bis 23 zu finden. Grundlage dieser Anwendung ist eine relationale Datenbank, die den gängigen Anforderungen für Kompatibilität, Datenimport und Datenexport entspricht. Das Datenbankprogramm hat einen modularen Aufbau und kann bei der Programmierung der Datenbank individuell an die jeweiligen Anforderungen angepasst werden. Eine spezielle Datenbank-Serverversion bietet die Möglichkeit, die erstellte Datenbank in einer Browserversion zu präsentieren.

NEUE APPLIKATION FÜR MOBILE ENDGERÄTE

Seit Kurzem gibt es von diesem Datenbankprogramm eine kostenlose Applikation, die allerdings nur auf Smartphones und Tablet-Computern mit iOS-Betriebssystem nutzbar ist. Diese Applikation bildet die Grundlage für die Möglichkeit, Verdachtsfälle von Nebenwirkungen über ein entsprechendes Eingabeformular jetzt auch über mobile Endgeräte direkt zu melden. Da dieses mobile Datenbankprogramm nicht auf allen Betriebssystemen nutzbar ist, bietet das Paul-Ehrlich-Institut für Smartphones beziehungsweise Tablet-Computer zusätzlich noch eine optimierte Darstellung der browsergestützten Internetversion der Datenbank an. Dadurch ist es auch Nutzern anderer Betriebssysteme möglich, mobil Verdachtsfälle zu melden. Die auf diesem Weg gesendeten Meldungen werden an das PEI übermittelt und von dort entsprechend der Zuständigkeit für das betroffene Arzneimittel an die zuständige Bundesoberbehörde weitergeleitet. Auf www.pei.de/verbraucher-uaw werden diese Zugänge vorgestellt, die Online-Meldung ist direkt erreichbar über <https://verbraucher-uaw.pei.de>.

Als nächsten Schritt plant das PEI, die Möglichkeiten zur Meldung von Nebenwirkungen beziehungsweise Impfreaktionen für die gängigen Betriebssystemplattformen weiter zu optimieren, um so die Schwelle zur Meldung von Nebenwirkungen beziehungsweise Impfreaktionen durch Patienten und Verbraucher möglichst weiter zu senken.

The screenshot shows a web-based form for reporting side effects. At the top, it identifies the reporting authority as BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) and PEI (Paul-Ehrlich-Institut). The form is divided into several sections: 'Angaben zur betroffenen Person', 'Nebenwirkung', and 'Verlauf der Reaktion und Behandlung'. The 'Nebenwirkung' section is the focus, featuring a dropdown menu with various organ systems and a small anatomical diagram of the human body. The form is designed for data entry and includes a 'kopieren' button for copying the reaction details.

Abbildung: Eingabe der Nebenwirkung

NEUES IN KÜRZE

SCHWEDISCHE REGISTERSTUDIE BESTÄTIGT ERHÖHTES RISIKO FÜR MALIGNEN MELANOME UNTER TNF-INHIBITORBEHANDLUNG

In Schweden wurde in einer landesweiten populationsbasierten Kohortenstudie die Assoziation zwischen der Behandlung mit TNF-alpha-Inhibitoren bei rheumatoider Arthritis (RA) und dem Auftreten von malignen Melanomen untersucht. Dazu wurden die Daten verschiedener Patientenregister aus den Jahren 2001 bis 2010 miteinander verknüpft und ausgewertet. Die Studienpopulation umfasste 42.198 RA-Patienten ohne und 10.878 RA-Patienten mit TNF-Inhibitorbehandlung (Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab oder Infliximab) sowie 162.743 Kontrollen. In der nicht mit Biologika behandelten Gruppe traten 113 Fälle eines invasiven Melanoms auf, was gegenüber 393 Fällen in der Kontrollgruppe kein signifikant erhöhtes Risiko ergab (hazard ratio 1,2; 95 %-KI: 0,9–1,5). In der Gruppe mit TNF-Inhibitorbehandlung traten 38 Fälle auf, was ein im Vergleich mit signifikant um 50 Prozent erhöhtes Risiko bedeutete (hazard ratio 1,5; 95 %-KI: 1,0–2,2). Dies entspricht 20 zusätzlichen Fällen auf 100.000 Personenjahre.

Die geringe absolute Risikoerhöhung ändert die positive Nutzen-Risiko-Bewertung dieser Arzneimittel nicht. Das Ergebnis bestätigt Hinweise aus klinischen Studien. Melanom wird als Nebenwirkung in den Fachinformationen der TNF-Inhibitoren genannt. Wie dort beschrieben, ist ein regelmäßiges Hautkrebsscreening anzuraten, insbesondere für Patienten mit erhöhtem Risiko.

Referenz: Raaschou P et al.: Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ*. 2013;346:f1939

EINSCHRÄNKUNGEN BEI DER ANWENDUNG VON CODEINHALTIGEN ARZNEIMITTELN BEI DER SCHMERZTHERAPIE

Im Rahmen eines europäischen Risikobewertungsverfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG hat die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren bei Humanarzneimitteln (CMDh) auf seiner Junisitzung Maßnahmen zur Risikominimierung bei der Anwendung von codeinhaltigen Arzneimitteln bei der Schmerztherapie beschlossen.

Der Beschluss erfolgt auf der Grundlage einer Untersuchung des PRAC von Berichten schwerwiegender und tödlicher Fälle von Atemdepressionen bei Kindern unter dieser Therapie. Die meisten Fälle traten nach Tonsillektomie und/oder Adenotomie zur Behandlung eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms auf.

Für einige der betroffenen Kinder konnte nachgewiesen werden, dass sie ultraschnelle Metabolisierer (CYP2D6-Genvarianten) sind. Bei diesen Patienten besteht ein erhöhtes Risiko, dass sie selbst bei üblicherweise

verschriebenen Dosen die Nebenwirkungen einer Opioidvergiftung entwickeln. Sie wandeln Codein sehr rasch zu Morphin um, was zu erhöhten Morphinplasmaspiegeln führt. Der PRAC stellte fest, dass ein Genotyp-/Phänotyp-Screening der Patienten vor dem Verschreiben von Codein in der Praxis nicht durchführbar ist. Daher wurden entsprechende Warnhinweise zum Aufzeigen dieser Risiken, einschließlich der Symptome einer Opioidtoxizität und Schätzungen der Prävalenz von ultraschnellen Metabolisierern in den verschiedenen Bevölkerungsgruppen, empfohlen.

Aufgrund der Nutzen-Risiko-Analyse wurden unter anderem weiterhin folgende Empfehlungen beschlossen:

- Codein soll nur bei Kindern ab einem Alter von zwölf Jahren für die Kurzzeitbehandlung von mäßig starken Schmerzen angewendet werden, die nicht durch andere Schmerzmittel wie z.B. Paracetamol oder Ibuprofen allein behandelt werden können.

- Die Anwendung von Codein bei Kindern unter 18 Jahren, die sich einer Tonsillektomie und/oder Adenotomie aufgrund eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms unterziehen, sollte auf Grund eines erhöhten Risikos für respiratorische Probleme kontraindiziert sein.
- Die Produktinformationen sollen eine Warnung enthalten, dass Kinder mit Atemproblemen nicht mit Codein behandelt werden sollen.

Ausführliche Informationen sind den Stellungnahmen des PRAC und des CMDh zu entnehmen (www.ema.europa.eu).

Das BfArM hat mit Schreiben vom 21.08.2013 die pharmazeutischen Unternehmer aufgefordert, die Produktinformationen von codeinhaltigen Arzneimitteln zu aktualisieren, sofern sie zur Schmerzbehandlung bei Kindern zugelassen sind (<http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/DE/RI/2013/RI-codeinhaltige-am-kinder.html>).

HES – VERFAHRENSSTAND DER BEIDEN RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN

In Ausgabe 1/2013 des Bulletins zur Arzneimittelsicherheit hatte das BfArM bereits ausführlich über den Start eines europäischen Risikobewertungsverfahrens (Referral) zu Infusionslösungen mit Hydroxyethylstärke (HES) berichtet. Die wissenschaftliche Bewertung oblag dem Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA). Nach eingehender Prüfung der verfügbaren Daten kam der PRAC im Juni zu dem Schluss, dass der Nutzen HES-haltiger Infusionslösungen die Risiken nicht länger überwiegt und empfahl daher ein Ruhen der entsprechenden Zulassungen. Einige Zulassungsinhaber der betroffenen Arzneimittel haben daraufhin von ihrem Recht Gebrauch gemacht und eine Überprüfung dieser PRAC-Empfehlung beantragt. Eine finale Empfehlung des Ausschusses wird für Oktober erwartet. Aufgrund des nationalen Rückrufes aller HES-haltigen Infusionslösungen in Großbritannien wurde im Juli ein weiteres Referral gestartet. Die Auslösung eines solchen Verfahrens ist durch die derzeitigen Vorgaben der europäischen Gesetzgebung bei der Ergreifung von bestimmten nationalen Maßnahmen verbindlich vorgeschrieben. Das neue Referral läuft parallel zum oben genannten Verfahren. Eine finale Empfehlung des PRAC ist auch hier für den Oktober vorgesehen.

8. DEUTSCHER PHARMAKOVIGILANZ-TAG

Am 09.10.2013 findet der 8. Deutsche Pharmakovigilanz-Tag in Düsseldorf statt. Im Mittelpunkt der Veranstaltung stehen die Themenschwerpunkte Pharmakogenetik und Arzneimittelsicherheit sowie Medikationsfehler. Die Veranstaltung soll auf diesen Gebieten tätigen Wissenschaftlern und Vertretern aus Behörden, Industrie sowie

Krankenkassen die Möglichkeit bieten, neue Ergebnisse vorzustellen, zu diskutieren und Erfahrungen auszutauschen. Die Tagungsgebühr beträgt 120 (Industrie) bzw. 70 Euro (Universität/Behörde).

Kontakt und Anmeldung: Andrea Stüven, Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie,

Ludwig-Maximilians-Universität München, Marchioninstr. 15, 81377 München; Tel.: 089/70 95-74 81, Fax: 089/70 95-74 82, E-Mail: stueven@ibe.med.uni-muenchen.de; http://www.vklipha2013.de/pdf/Flyer_PV_Tag.pdf

BROMOCRIPTIN – NEUES RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN

Im September wurde auf europäischer Ebene ein neues Risikobewertungsverfahren (Referral) zum Wirkstoff Bromocriptin gestartet. Gegenstand des Verfahrens sind ausschließlich solche Arzneimittel, die zur Vorbeugung beziehungsweise Unterdrückung der Milchbildung zugelassen sind. Eingeleitet wurde das Verfahren durch die französische Arzneimittelbehörde. Hintergrund waren Bedenken bezüglich seltener, aber potenziell schwerwiegender oder tödlicher Nebenwirkungen bei der Anwendung der oben genannten Arzneimittel. Die Nebenwirkungen umfassten insbesondere das Herz-Kreislauf-System (beispielsweise Herzinfarkt, Schlaganfall), das Nervensystem (beispielsweise epileptische Anfälle) sowie psychiatrische Erkrankungen (wie Halluzinationen oder manische Episoden). Im Rahmen des Verfahrens werden die verfügbaren Daten zu Nutzen und Risiken der betroffenen Arzneimittel durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) bewertet. Bis Dezember haben die Zulassungsinhaber der betroffenen Arzneimittel Zeit, eine vom PRAC verabschiedete Fragenliste zu beantworten. Die nächste wissenschaftliche Beratung im Ausschuss ist für den März 2014 vorgesehen.

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

11.09.2013 ORALE BROMOCRIPTINHALTIGE ARZNEIMITTEL: EUROPÄISCHES RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN

Das BfArM informiert über die Einleitung eines europäischen Risikobewertungsverfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG. Gegenstand der Bewertung sind alle Daten zum Nutzen und Risiko der Arzneimittel in der Indikation Verhinderung oder Unterdrückung der Milchproduktion, nachdem Bedenken bezüglich seltener, aber potenziell schwerwiegender oder sogar tödlicher Nebenwirkungen, besonders kardiovaskulärer, neurologischer oder psychiatrischer Natur, aufgetreten sind. Details zu dem Verfahren können im Webangebot der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) abgerufen werden.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

10.09.2013 LARIAM® (MEFLOQUIN): RISIKO NEUROPSYCHIATRISCHER UND ANDERER SCHWERWIEGENDER NEBENWIRKUNGEN SOWIE AUFNAHME NEUER KONTRAINDIKATIONEN

Der Zulassungsinhaber Roche Pharma AG informiert in einem Rote-Hand-Brief über neue Kontraindikationen (Schwarzwasserfieber, schwere Leberfunktionsstörungen) sowie über das Risiko neuropsychiatrischer und anderer schwerer Nebenwirkungen unter Lariam® (Mefloquin) als Malaria-Chemoprophylaxe und „Stand-by“-Notfallbehandlung. Die Produktinformation wird zurzeit dementsprechend angepasst. Zur zusätzlichen Risikominimierung wurde vom BfArM Schulungsmaterial beauftragt und steht zur Verfügung, bestehend aus Patientenpass, Checkliste und Leitfaden für medizinisches Fachpersonal.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

09.09.2013 RISPERIDONHALTIGE ODER PALIPERIDONHALTIGE ARZNEIMITTEL: RISIKO EINES INTRAOPERATIVEN FLOPPY-IRIS-SYNDROMS (IFIS)

Der Zulassungsinhaber Janssen-Cilag GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief über das Risiko eines intraoperativen Floppy-Iris-Syndroms (IFIS) in Verbindung mit einer Behandlung mit Risperidon oder Paliperidon bei Patienten, die sich einer Kataraktoperation unterziehen.

Da IFIS mit einer erhöhten Rate von Komplikationen bei Kataraktoperationen in Zusammenhang steht, sollte die aktuelle oder vorhergehende Anwendung dieser Arzneimittel bei der Aufnahme der Anamnese vor der Operation abgefragt werden. Bei der Durchführung von Kataraktoperationen ist entsprechende Vorsicht geboten. Falls der Verdacht auf ein IFIS besteht, sind während der Operation unter Umständen entsprechende Maßnahmen zu treffen, um einen Irisprolaps während der Operation zu verhindern.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

06.09.2013 ELIQUIS® (APIXABAN), PRADAXA® (DABIGATRANETEXILAT) UND XARELTO® (RIVAROXABAN): RISIKO VON BLUTUNGEN VERRINGERN

Die Zulassungsinhaber bitten in einem Informationsbrief um Beachtung von Risikofaktoren für Blutungen sowie der Dosierung, Gegenanzeigen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung dieser neuen oralen Antikoagulantien, um das Risiko von Blutungen zu verringern. Die Information erfolgt aufgrund von Meldungen über schwere Blutungsereignisse, auch mit Todesfolge, aus klinischen Studien sowie aus der Anwendung seit Markteinführung.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

04.09.2013 CLOPIDOGREL: RISIKO VON ERWORBENER HÄMOPHILIE

Die Zulassungsinhaber informieren in einem Informationsbrief über zwölf Fälle von erworbener Hämophilie im Zusammenhang mit einer Clopidogrel-Behandlung bei Patienten ohne Störungen der Hämostase in der Vorgeschichte, die seit der Markteinführung berichtet wurden. Im Falle einer bestätigten isolierten Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) mit oder ohne Blutungen, sollte eine erworbene Hämophilie in Betracht gezogen werden. Patienten mit der bestätigten Diagnose einer erworbenen Hämophilie müssen von einem Spezialisten behandelt und Clopidogrel muss abgesetzt werden.

[LINK](#)
ZUM BEITRAG

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

30.08.2013 ZYVOXID® 2 MG/ML INJEKTIONS-LÖSUNG (LINEZOLID): AB SOFORT BEGRENZT LIEFERFÄHIG
Die Firma Pfizer Pharma GmbH informiert darüber, dass das Arzneimittel Zyvoxid® 2 mg/ml Injektionslösung ab sofort wieder eingeschränkt zur Verfügung steht. Sie bittet darum, alternativ auf orale Zyvoxid®-Darreichungsformen auszuweichen, bis die uneingeschränkte Lieferfähigkeit von Zyvoxid® i.v. wiederhergestellt ist.

LINK
ZUM BEITRAG

28.08.2013 IMNOVID® (POMALIDOMID): INFORMATION ÜBER WICHTIGE ASPEKTE DER KLINISCHEN ANWENDUNG
Der Zulassungsinhaber Celgene informiert in einem Rote-Hand-Brief über wichtige Aspekte der klinischen Anwendung des neuen Arzneimittels Imnovid® (Pomalidomid) zur Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms (MM) bei erwachsenen Patienten, insbesondere im Hinblick auf das Schwangerschaftsverhütungsprogramm.

LINK
ZUM BEITRAG

26.08.2013 NEUPOGEN® (FILGRASTIM) UND NEULASTA® (PEGFILGRASTIM): RISIKO VON KAPILLARLECK-SYNDROM
Der Zulassungsinhaber Amgen GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief über das Auftreten von Kapillarlecksyndrom (capillary leak syndrome, CLS) bei der Behandlung von Krebspatienten oder gesunden Spendern mit Neupogen® (Filgrastim) oder Neulasta® (Pegfilgrastim). Die Episoden variieren in Schwere und Häufigkeit und können tödlich verlaufen. CLS ist charakterisiert durch Hypotonie, Hypoalbuminämie, Ödem und Hämokonzentration.

LINK
ZUM BEITRAG

23.08.2013 SOLIRIS® (ECULIZUMAB): CHARGENRÜCKRUF WEGEN SICHTBARER PARTIKEL
Alexis Pharma Germany GmbH hat wegen sichtbarer Partikel in einigen Durchstechflaschen folgende Produktionschargen von Soliris® 300 mg, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, zurückgerufen: 00010D und 00010DR.

LINK
ZUM BEITRAG

22.08.2013 ORALE KETOCONAZOLHALTIGE ARZNEIMITTEL (NIZORAL® TABLETTEN): RUHEN DER ZULASSUNG WEGEN SCHWERER LEBERSCHÄDIGUNGEN
Das BfArM informiert darüber, dass nach einer EU-weiten Bewertung des Risikos der Lebertoxizität das Ruhen der Zulassung für orale ketoconazolhaltige Arzneimittel in der EU empfohlen wurde. Es sollen keine neuen Patienten auf die Behandlung mit oralen ketoconazolhaltigen Arzneimitteln eingestellt werden. Patienten, die derzeit orale ketoconazolhaltige Arzneimittel einnehmen, sollten zeitnah von ihrem behandelnden Arzt untersucht werden, um die Behandlung ggf. abzubrechen und alternative Therapieoptionen in Erwägung zu ziehen. Für die derzeit in Deutschland im Verkehr befindlichen Nizoral® Tabletten wurden beide Zulassungsinhaber durch das BfArM zu unverzüglichen Risikominimierungsmaßnahmen aufgefordert. Topische Formulierungen von Ketoconazol (Creme, Lösung zur Anwendung auf der Haut, Shampoo) sind von dieser Maßnahme nicht betroffen.

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