

Vortragsszusammenfassungen

Wissenschaftliches Hauptprogramm
Teil 2



Vortragsreihe:
„Dermatotoxikologie“

Relevanz von unerwünschten Arzneimittelwirkungen für Patienten und das Gesundheitssystem

Prof. Dr. med. Petra A. Thürmann
 Philipp-Klee-Institut für Klinische Pharmakologie,
 Helios-Klinikum Wuppertal

Das Thema Arzneimittelsicherheit ist in den letzten Jahren zunehmend in die Aufmerksamkeit der Öffentlichkeit vorgedrungen, nachdem einige sehr häufig und teilweise auch schon lange verwendete Arzneistoffe, aber auch einige ganz neue Medikamente wegen unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen (UAW) vom Markt genommen wurden (Tabelle).

Daten aus Deutschland und aus anderen Ländern belegen eindrücklich, dass zwischen 2 und 20 % aller Krankenhausaufnahmen auf UAW beruhen, wobei in der Gynäkologie UAW nur eine sehr geringe Rolle spielen, und die meisten Patienten mit UAW in der Inneren Medizin beziehungsweise Geriatrie auftreten [1]. Einer US-amerikanischen Metaanalyse zufolge liegen UAW zwischen Rang 4 und 6 der häufigsten Todesursachen [2]. Für Deutschland wurde eine Hochrechnung

angestellt, dass etwa 350 – 400 Mio. EUR jährlich alleine für die UAW-bedingten Krankenhausaufnahmen aufgebracht werden müssen [3]. Eine UAW verlängert die stationäre Verweildauer um etwa 2 Tage beziehungsweise führt zu einem Kostenanstieg von etwa 2000 US\$ [4]. Schwerwiegende UAWs, die eine stationäre Aufnahme bedingen, werden durch häufig verordnete Arzneimittel wie nichtsteroidale Antirheumatika, Antikoagulantien, Antidiabetika sowie Herz-/Kreislaufmedikamente verursacht. Als UAWs resultieren Blutungskomplikationen, Hypoglykämien sowie Synkopen oder andere kardiovaskuläre Störungen (Abbildung). Seltener treten dagegen lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen wie Torsade de pointes Arrhythmien auf, die beispielsweise zur Marktrücknahme von Grepafloxacin und Cisaprid geführt haben. Sehr selten sind

Tabelle: Auswahl von Arzneistoffen, die in Deutschland in den letzten 10 Jahren aufgrund eines ungünstigen Nutzen/Risiko-Profiles vom Markt genommen wurden.

<u>Arzneistoff</u>	<u>Indikation</u>	<u>Unerwünschte Wirkung</u>
Chlormezanon	Schmerzen, Verspannungen	Steven Johnson Syndrom
Mibefradil	Angina Pectoris, Hypertonie	Zahlreiche Interaktionen über CYP 3A4, Bradykardien
Cisaprid	Gastroesophageale Refluxerkrankung	Torsade de pointes Arrhythmien
Tolcapone	Mb. Parkinson	Hepatotoxizität
Troglitazon	Diabetes mellitus Typ 2	Hepatotoxizität
Trovafloxacin	Antibiotikum	Hepatotoxizität
Grepafloxacin	Antibiotikum	Torsade de pointes Arrhythmien
Cerivastatin	Lipidsenker	Rhabdomyolyse
Rofecoxib	NSAID	Kardiovaskuläre thrombotische Ereignisse



hepatotoxische Reaktionen, die allerdings in der Marktrücknahme zum Beispiel von Trovafloxacin und Troglitazon resultierten, und noch seltener sind schwere Hautreaktionen, die zur Marktrücknahme von Chlormezanon-haltigen Muskelrelaxantien geführt hatten.

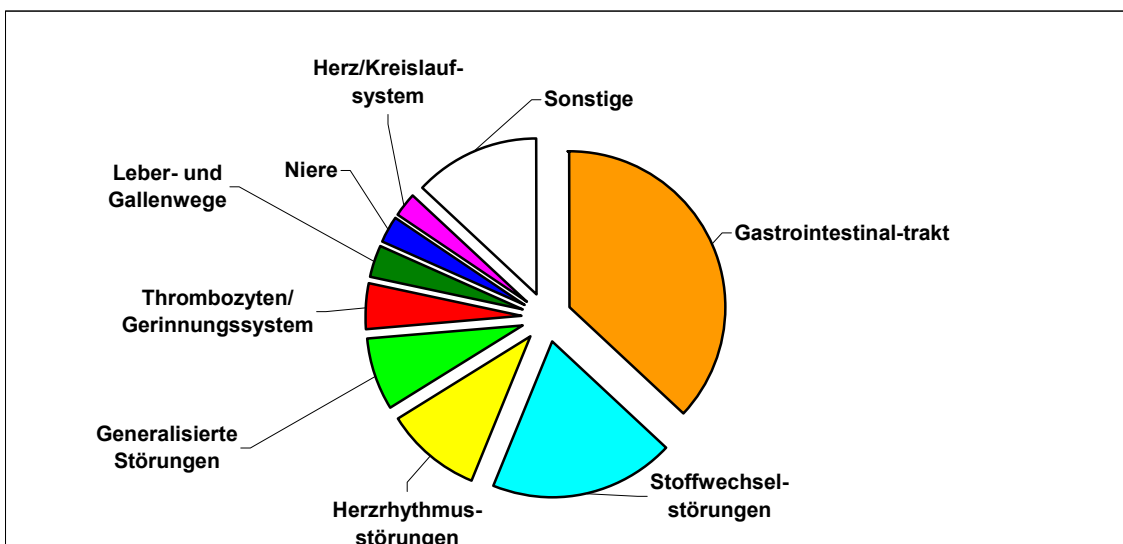
Betrachtet man die zahlreichen unerwünschten Wirkungen, die sich an der Haut manifestieren, so liegen hier leider nur sehr wenige Untersuchungen zur Prävalenz und den ökonomischen Konsequenzen vor. Insgesamt scheint die Prävalenz von Hautreaktionen zwischen 0,3 % und 1 % bei hospitalisierten Patienten zu liegen [6,7], 0,1 % bis 0,2 % der stationären Aufnahmen in Häusern der Maximalversorgung scheinen auf Hautreaktionen zu beruhen [7]. Besonders betroffen von Hautreaktionen sind immunsupprimierte Patienten. Auslösende Arzneimittel sind überwiegend Antibiotika und Chemotherapeutika [6,7].

Lteratur:

1. Thürmann PA: Detection of adverse drug reactions in hospitals. Drug Saf 24, 961–968, 2001

2. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN: Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. JAMA 279, 1200–1217, 1998
 3. Göttler M, Schneeweiss S, Hasford J: Adverse drug reaction monitoring – Cost and benefit considerations part II: cost and preventability of adverse drug reactions leading to hospital admission. Pharmacoepidemiol Drug Saf 6 [3 Suppl], 79S–90S, 1997
 4. Bates DW, Spell N, Cullen DC et al.: The costs of adverse drug events in hospitalized patients. JAMA 277, 307–311, 1997
 5. Schneeweiss S, Hasford J, Göttler M et al.: Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal populations-based study. Eur J Clin Pharmacol 58, 285–291, 2002
 6. Hernandez-Salazar A, Rosales SP, Rangel-Frausto S et al.: Epidemiology of adverse cutaneous reactions. A prospective study in hospitalized patients. Arch Med Res 37, 899–902, 2006
 7. Fiszenson-Albala F, Auzevie V, Mahe E et al.: A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in as hospital setting. Br J Dermatol 149, 1018–1022, 2003

Abbildung: Betroffene Organsysteme bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die zur Krankenhausaufnahme führen [nach 5].



Biologics: Aktuelle Daten zum Spektrum der Nebenwirkungen und Management

Prof. Dr. med. Kristian Reich

Dermatologikum Hamburg

unter Mitarbeit von R. Mössner

Abteilung Dermatologie der Georg-August-Universität Göttingen

In der Dermatologie spielen Biologics vor allem als gegen in Entzündungsgeschehen bedeutsame Mediatoren oder Oberflächenmoleküle gerichtete Antikörper und Fusionsproteine eine Rolle. Derzeit sind die TNF-Antagonisten Etanercept (Enbrel®) und Infliximab (Remicade®) zur ‚second-line‘-Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis sowie, zusammen mit Adalimumab (Humira®), zur Therapie der Psoriasis-Arthritis zugelassen. Efalizumab (Raptiva®), ein Antikörper gegen das Adhäsions- und Aktivierungsmolekül CD11a, kann wie die TNF-Antagonisten zur Behandlung der Psoriasis eingesetzt werden.

Sicherheitsdaten kommen aus mindestens drei Quellen mit jeweils unterschiedlicher Qualität, darunter Daten aus klinischen Studien, dabei bei verschiedenen Präparaten unterschiedlich erfasst, Daten aus Patientenregistern und Postmarketing-Daten. Efalizumab hat eine Zulassung nur für Psoriasis; weltweit liegen Daten von mehreren Zehntausend behandelten Patienten vor.

TNF-Antagonisten sind in der Regel schon länger als in der Dermatologie für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) und zum Teil des Morbus Bechterew, Infliximab auch für die Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen zugelassen. Dies ist bei der Bewertung von Sicherheitsdaten zu berücksichtigen, da es eine größere Zahl weltweit behandelter Patienten bedeutet, bei Adalimumab mehr als

150.000, bei Etanercept mehr als 300.000 und bei Infliximab mehr als 600.000, aber auch eine vorsichtige Bewertung von Daten wie zum Beispiel eines erhöhten Krebsrisikos notwendig macht, das in verschiedenen Erkrankungen, auch aufgrund unterschiedlicher Vortherapien, unterschiedlich sein kann.

Patienten mit RA und auch mit Psoriasis weisen gegenüber der gesunden Bevölkerung zum Beispiel ein erhöhtes Lymphomrisiko auf, das sich durch eine langjährige immunsuppressive Therapie weiter erhöhen kann. Register, die einen Vergleich der Biologics mit der Standardtherapie erlauben, liegen bisher nur für TNF-Antagonisten bei der Indikation RA vor. Aus diesen ergibt sich aktuell für die TNF-Antagonisten keine Steigerung der Gesamtmortalität oder des Risikos schwerer Infektionen im Vergleich zur Standardtherapie.

Eine Übersicht über zu beachtende Sicherheitsaspekte der zur Therapie der Psoriasis in Deutschland im März 2007 zugelassenen Biologics gibt die Tabelle. In der Praxis sind bei Efalizumab die vor allem in den ersten Therapiewochen zu beobachtenden Grippe-ähnlichen Nebenwirkungen relevant, die zum Beispiel mit Paracetamol behandelt werden können, sowie seltener signifikante Verschlechterungen der Psoriasis, die gegebenenfalls zur Umstellung der Therapie führen.



Bei den TNF-Antagonisten sollten Patienten über die Möglichkeit einer erhöhten Infektneigung aufgeklärt werden. Infusionsreaktionen bei Infliximab sind in der Mehrzahl leicht und durch verlangsamte Infusion oder Prämedikation mit Antihistaminika zu kontrollieren. Sie kommen

bei Patienten mit Entwicklung von Antikörpern gegen Infliximab häufiger vor. Auch aus diesem Grund sollte das Infusionsschema mit regelmäßigen Infusionen alle 8 Wochen in der Langzeittherapie beachtet werden.

Tabelle: Sicherheitsaspekte von Biologics in der Therapie der Psoriasis (aus: K. Reich und M. Augustin. Biologics in der Therapie der Psoriasis. Arzneimitteltherapie 2005;23:384-97)

	Efalizumab (Raptiva [®])	Etanercept (Enbrel [®])	Infliximab (Remicade [®])
Gegenanzeigen	<ul style="list-style-type: none"> • Malignome in der Vorgeschichte • Aktive Tb, schwere Infekte • Immunschwäche 	<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis, Sepsis-Risiko • Aktive Infektionen 	<ul style="list-style-type: none"> • Tb, schwere Infekte • Herzinsuffizienz (NYHA III/IV)
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung	<ul style="list-style-type: none"> • Infektionen • Impfungen • Maligne Tumoren und lymphoproliferative Erkrankungen • Thrombozytopenie • Allergische Reaktionen • Auftreten einer PsA • Exazerbation Psoriasis während und nach Absetzen der Behandlung 	<ul style="list-style-type: none"> • Infektionen • Allergische Reaktionen • Immunsuppression • Lebendimpfungen • Autoantikörper • Hämatologische Reaktionen • ZNS-Erkrankungen • Dekompensierte Herzinsuffizienz 	<ul style="list-style-type: none"> • Infusionsreaktionen, Allergische Reaktionen • Infektionen • Lebendimpfungen • Autoimmunprozesse • Neurologische Ereignisse • Malignome und lymphoproliferative Erkrankungen • Herzinsuffizienz
Wichtige unerwünschte Wirkungen (klinische Studien und Post-Marketing)	<p>≥ 10 % (sehr häufig)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leukozytose und Lymphozytose • Grippe-ähnliche Symptome <p>≥ 1 % (häufig)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exazerbation Psoriasis • Exazerbation PsA • Allergische Reaktionen • Anstieg von AP und Transaminasen 	<p>≥ 10 % (sehr häufig)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infekte • Injektionsreaktion <p>≥ 1 % (häufig)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leichte allergische Reaktionen, Pruritus • Fieber <p>≥ 0,1 % (gelegentlich)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere Infektionen • Thrombozytopenie • Urtikaria, Angioödem <p>≥ 0,01 % (selten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tb • Panzytopenie • Anaphylaktische Reaktionen • Kutane Vaskulitis • (Kutanes) LE-Syndrom 	<p>≥ 10 % (sehr häufig)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infusionsreaktionen • Infekte <p>≥ 1 % (häufig)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kopfschmerz, Flush • Pruritis, Urtikaria • Fieber <p>≥ 0,1 % (gelegentlich)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serumkrankheit • (Kutanes) LE-Syndrom • Schwere Infektionen • Anaphylaktoide Reaktion <p>≥ 0,01 % (selten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opportunistische Infekte, Tb • Panzytopenie • Vaskulitis • Demyelinisierende Erkrankung • Hepatitis, Pankreatitis
Schwangerschaft u. Stillzeit	keine Anwendung	keine Anwendung	keine Anwendung (6 Monate nach Therapie)



Tabelle: Sicherheitsaspekte von Biologics in der Therapie der Psoriasis - Fortsetzung

Antikörper gegen das Präparat	ca. 6 % • keine Auswirkung auf Pharmakodynamik oder -kinetik bekannt	ca. 6 % • keine Auswirkung auf Pharmakodynamik oder -kinetik bekannt	ca. 10-30 % • erhöhtes Risiko für Infusionsreaktionen • Abnahme der Wirksamkeit
Monitoring	Diff.-Blutbild und Routine-Labor alle 4 Wochen bis Woche 12, dann alle 3 Monate	Tb-Ausschluss vor Therapie (empfohlen), Routine-Labor, BB, ggf. ANA, dsDNS Ak	sicherer Ausschluss Tb vor Therapie (gefordert), Routine-Labor, BB, ggf. ANA, dsDNS Ak



Photodynamische Therapie: Nebenwirkungen und deren Management im Feldversuch nach erfolgter Zulassung

Prof. Dr. med. Percy Lehmann

*Zentrum für Dermatologie, Allergologie und Umweltmedizin,
Helios-Klinikum Wuppertal*

Seit dem Jahre 2001 haben wir eine dezidierte Analyse der Nebenwirkungsrate bei der photodynamischen Therapie anhand der Evaluation von über 3000 Behandlungen durchgeführt.

Indikationen für die PDT waren aktinische Keratosen, oberflächliche Basalzellkarzinome, Morbus Bowen und seltener andere Indikationen wie Morbus Paget und Verrucae vulgares.

Am häufigsten trat akut, wie bekannt, die hauptsächliche Nebenwirkung der PDT, nämlich der Bestrahlungsschmerz in unterschiedlicher Intensität auf, der bei allen Behandlungen zu vermerken war.

Zweithäufigste Nebenwirkung waren ein Erythem und Ödem (90 %), das 4 bis 7 Tage anhielt. Schuppung und Juckreiz traten bei 80 % auf und wurde bis zu 2 Wochen nach Therapie beobachtet. Stärkere Verkrustungen fanden sich bei 26 % der Fälle und hielten sich bis zu 3 Wochen nach der Behandlung.

Seltener, aber für die Patienten und den Behandelnden gravierende Nebenwirkungen sind großflächige Pustulationen, die bis zu 3 Wochen anhalten können. Diese Pustulationen sind steril und beruhen auf Untergang des Follikelepithels mit Einwanderung von Leukozyten.

Großflächige Erosionen traten in 0,5 % der Fälle auf und waren abhängig von der Lokalisation (meist an Unterarmen, Beinen und Brust) und der Fläche der Bestrahlung. Hyper- und Hypopigmentierungen waren die langwierigsten Nebenwirkungen, die bis zu mehreren Monaten anhalten können und in 2 % der Fälle auftraten.

Infektionen waren selten (0,5 %) und betrafen vorwiegend bakterielle Superinfektionen nach der Behandlung seltener viraler (Herpes simplex)-Infektionen.

