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

L. HEYMANS

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

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

ZULASSUNG

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

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

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

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

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

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

PANKREATITIS

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

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

Ursachen und medikamentöse Ätiologie

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

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

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

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

Pankreatitis und RA

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

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

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

ÜBERWACHUNG DER ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Bekannte Risiken

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

Erhöhungen der Lipidwerte

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

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

Die Häufigkeit einer Hypercholesterinämie wird in der Fachinformation unter der Rubrik der Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen mit „sehr häufig" (≥ 1/10) angegeben und der Hypertriglyceridämie ist die Häufigkeitskategorie „gelegentlich" (< 1:100) zugeordnet.[17]

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

FRAGESTELLUNG: PANKREATITIS UND TOCILIZUMAB

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

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

Datenbankrecherche mit Einsatz des SMQ AP (Acute Pancreatitis)

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

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

Deutsche Fallberichte

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

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

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

REFERENZEN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Falldefinition nach American College of Gastroenterology Guidelines (ACGG)

In Anlehnung an die Falldefinition der ACGG[25] wird die Stärke für die Evidenz einer akuten Pankreatitis und der Zusammenhang zur verdächtigten Substanz wie folgt dargelegt:

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

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

Bewertung der deutschen Spontanfälle

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hintergrundinformationen aus epidemiologischen Analysen

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

FAZIT

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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