

Heike Heverhagen

**Vergleich der  
Nebenwirkungsmeldungen bei  
Angiotensin-II-Antagonisten aus  
unterschiedlichen Quellen**

# SCHRIFTENREIHE MASTERSTUDIENGANG CONSUMER HEALTH CARE

herausgegeben von Prof. Dr. Marion Schaefer

ISSN 1869-6627

- 19 *Malena Johannes*  
Big Data for Big Pharma  
An Accelerator for The Research and Development Engine?  
ISBN 978-3-8382-0942-5
- 20 *Christian Keinki*  
Informationsbroschüren für Krebspatienten  
Eine empfehlenswerte Quelle für Ratsuchende?  
ISBN 978-3-8382-0920-3
- 21 *Anne Thoring*  
Gesundheits-Applikationen (Apps) von pharmazeutischen Unternehmen und  
Medizinprodukte-Herstellern  
Chancen und Risiken für die Patientenkommunikation  
ISBN 978-3-8382-1009-4
- 22 *Cornelia Wiese*  
Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln aus Sicht der behandelnden Ärzte  
ISBN 978-3-8382-0923-4
- 23 *Raphael Sell*  
Arzneimitteltherapiesicherheit aus der Apotheke  
Eine Studie zur Medikationsanalyse  
ISBN 978-3-8382-1187-9
- 24 *Moritz Bayer*  
Das „Showrooming“-Verhalten von Konsumenten im deutschen Arzneimittel-  
und Apothekenmarkt  
Ursachen, Ausprägungen und strategische Handlungsempfehlungen für die operative  
Apothekenführung  
ISBN 978-3-8382-1160-2
- 25 *Renate Wittig*  
Alternativen zum Psychopharmakaeinsatz in Senioreneinrichtungen  
ISBN 978-3-8382-1212-8
- 26 *Heike Heverhagen*  
Vergleich der Nebenwirkungsmeldungen bei Angiotensin-II-Antagonisten  
aus unterschiedlichen Quellen  
ISBN 978-3-8382-1319-4

Heike Heverhagen

VERGLEICH DER  
NEBENWIRKUNGSMELDUNGEN BEI  
ANGIOTENSIN-II-ANTAGONISTEN  
AUS UNTERSCHIEDLICHEN QUELLEN

*ibidem*  
Verlag

## **Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek**

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Bibliographic information published by the Deutsche Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek lists this publication in the Deutsche Nationalbibliografie; detailed bibliographic data are available in the Internet at <http://dnb.d-nb.de>.

Coverabbildung: ID 126258088 © motortion | Dreamstime.com

∞

Gedruckt auf alterungsbeständigem, säurefreiem Papier

Printed on acid-free paper

ISBN-13: 978-3-8382-1319-4

© *ibidem*-Verlag, Stuttgart 2019

Alle Rechte vorbehalten

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und elektronische Speicherformen sowie die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in or introduced into a retrieval system, or transmitted, in any form, or by any means (electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise) without the prior written permission of the publisher. Any person who does any unauthorized act in relation to this publication may be liable to criminal prosecution and civil claims for damages.

Printed in the EU

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	IX
<b>0 Zusammenfassung .....</b>	<b>XIII</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Ziel- und Aufgabenstellung .....</b>	<b>3</b>
<b>3 Material und Methode .....</b>	<b>5</b>
3.1 Vergleich der gemeldeten Verdachtsfälle an Nebenwirkungen pro Systemorganklasse für Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Telmisartan, Valsartan und Olmesartan .....	5
3.2 Vorgehensweise bei der Auswertung der gefundenen Verdachtsfälle für Valsartan aus der Tabelle Line Listing .....	8
3.2.1 Suche nach Verdachtsfällen, die auf Valsartan und nicht auf die weiteren suspekten und interagierenden Arzneimittel zutreffen .....	8
3.2.2 Suche nach Verdachtsfällen, die auf Valsartan zutreffen könnten, aber in der aktuellen Fachinformation von Valsartan nicht enthalten sind.....	9
3.2.3 Vergleich der gefundenen Verdachtsfälle für Valsartan nach reaction groups (Systemorganklassen) mit den Fachinformationen der anderen zu betrachtenden Angiotensin-II-Antagonisten, den Häufigkeitskategorien des Arzneitelegramms und Ergänzung um diesbezügliche Funde aus der Literaturrecherche .....	10
<b>4 Definitionen und Erläuterungen.....</b>	<b>11</b>
4.1 Definition des Begriffes Nebenwirkung.....	11
4.2 Die EudraVigilance-Datenbank als ein Spontanmeldesystem.....	12
4.3 Begriff der Systemorganklassen .....	13
<b>5 Darstellung der Ergebnisse .....</b>	<b>15</b>
5.1 Hinweis auf ein Signal für gastrointestinale Nebenwirkungen des Wirkstoffes Olmesartan.....	15

5.2	Ergebnistabellen zum Wirkstoff Valsartan nach Systemorganklassen .....	21
5.2.1	Systemorganklasse Blut- und Lymphsystem .....	21
5.2.2	Systemorganklasse Herzerkrankungen.....	24
5.2.3	Systemorganklasse Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen.....	27
5.2.4	Systemorganklasse Ohr und Labyrinthkrankungen .....	31
5.2.5	Systemorganklasse Endokrine Erkrankungen.....	32
5.2.6	Systemorganklasse Augenerkrankungen .....	33
5.2.7	Systemorganklasse Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes.....	35
5.2.8	Systemorganklasse Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort .....	38
5.2.9	Systemorganklasse Leber- und Galleerkrankungen.....	41
5.2.10	Systemorganklasse Erkrankungen des Immunsystems .....	43
5.2.11	Systemorganklasse Infektionen und parasitäre Erkrankungen .....	48
5.2.12	Systemorganklasse Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen.....	50
5.2.13	Systemorganklasse Untersuchungen (Laborwerte).....	51
5.2.14	Systemorganklasse Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.....	55
5.2.15	Systemorganklasse Erkrankungen der Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen.....	59
5.2.16	Systemorganklasse Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (incl. Zysten und Polypen) .....	61
5.2.17	Systemorganklasse Erkrankungen des Nervensystems.....	63
5.2.18	Systemorganklasse Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen .....	65
5.2.19	Systemorganklasse Psychiatrische Erkrankungen.....	67
5.2.20	Systemorganklasse Nieren- und Harnwegserkrankungen .....	69
5.2.21	Systemorganklasse Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse .....	71
5.2.22	Systemorganklasse Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums.....	74

5.2.23 Systemorganklasse Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes .....	76
5.2.24 Systemorganklasse Gefäßerkrankungen.....	79
<b>6 Diskussion der Ergebnisse .....</b>	<b>83</b>
6.1 Übersicht über die prozentuale Verteilung der in der EudraVigilance-Datenbank gemeldeten Verdachtsfälle an Nebenwirkungen pro Systemorganklasse und betrachteten Wirkstoff.....	83
6.2 Hinweis für ein Signal für gastrointestinale Nebenwirkungen des Wirkstoffes Olmesartan.....	85
6.3 Zusammenfassende Übersicht über verdächtige Reaktionen für den Wirkstoff Valsartan im Ergebnis der Recherche in der EudraVigilance-Datenbank nach Methodik 3.2.2 für alle Systemorganklassen.....	87
6.4 Ursachen möglicher Fehlinterpretationen am Beispiel Husteninzidenz Eprosartan.....	87
<b>7 Schlussfolgerungen.....</b>	<b>91</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>93</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>99</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>101</b>
<b>Anlage.....</b>	<b>109</b>



# Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ANSM	Französische Regulierungsbehörde
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CHARM	Candesartan in Heart failure
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CK	Creatinkinase
cumm	mm <sup>3</sup> bzw. µl
DDD	Defined Daily Dose
e. V. DHL	eingetragener Verein Deutsche Hochdruckliga
EEA	European Economic Area (Europäischer Wirtschaftsraum)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
embryotox.de	Internetportal des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
et. al.	und andere
EU	Europäische Union
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HCT	Hydrochlorothiazid
ICH	International Conference on Harmonisation
ICSR Form	Individual Case Safety Reports (Erfassungsformular Nebenwirkungsmeldung)

IMS Health	börsennotiertes US-amerikanisches Unternehmen, das in der Marktforschung tätig war (seit Oktober 2016 „QuintilesIMS“)
incl.	inklusive
INN	International Nonproprietary Name (Internationaler Freiname)
Livivo	kostenfreies medizinisches Informationsportal
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mmHg	Maßeinheit Millimeter Quecksilbersäule
NAVIGATOR	Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research
NON-EEA	außerhalb der EEA (außerhalb des europäischen Wirtschaftsraumes)
NOS	nicht weiter spezifiziert
Off-Label-Use	Anwendung außerhalb der Zulassung
p-Wert	Überschreitungswahrscheinlichkeit, Signifikanzwert; englisch p
PharMaAnalyst	frei zugängliche Datei des Wissenschaftlichen Institutes der AOK
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
ProFESS	Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
Pubmed	englischsprachige bibliographische Referenzdatenbank mit medizinischen Artikeln
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SANZ	Schweizer Arzneimittelnebenwirkungszentrale
TMD	Tagesmaximaldosis
Tsd.	Tausend
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
US-amerikanisch	aus den USA stammend
USA	United States of America

VO

Verordnungen

WHO

World Health Organisation



## 0 Zusammenfassung

Im Ergebnis einer Recherche in der EudraVigilance-Datenbank resultieren (tagaktuelle) Ergebnisberichte zu Verdachtsfällen an Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit den Fachinformationen und Datenbanken wichtige Entscheidungshilfen für den Einsatz von Angiotensin-II-Antagonisten bieten können. Dabei sind Recherchen beispielsweise zu Systemorganklassen, verdächtigen Reaktionen, Altersgruppen und Reportergruppen möglich. Anhand einer exemplarischen Auswertung der Verdachtsfälle zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen des Wirkstoffs Valsartan aus der EudraVigilance-Datenbank in der Indikation Hypertonie wurde festgestellt, dass die aktuelle Fachinformation von Valsartan Lücken bei den Angaben der Nebenwirkungen aufweist. Durch Vergleich mit den Angaben in den Fachinformationen der anderen betrachteten Angiotensin-II-Antagonisten wurde ermittelt, ob die für Valsartan neu gefundene Reaktion, die sich auch nicht aus den Nebenwirkungen der weiteren verdächtigen / interagierenden Arzneimitteln der Meldung erklärt, in der Arzneistoffklasse schon aufgetreten ist oder sogar gruppenspezifisch erscheint.

Aus der Zahl der durch Recherche in der EudraVigilance-Datenbank gefundenen Verdachtsfälle zu bestimmten Nebenwirkungen einer Systemorganklasse kann jedoch keine Häufigkeitseinstufung berechnet werden, da die Zahl der exponierten Patienten und die Zahl der unterbliebenen Meldungen nicht bekannt sind. Deswegen wird als weitere Datenquelle die Datenbank des Arzneitelegramms ausgewertet, deren Häufigkeitsangaben nicht nur aus inländischen, sondern auch aus US-amerikanischen Produktinformationen sowie Metaanalysen und Studien resultieren. Ergänzend werden Ergebnisse einer Literaturrecherche zu den Nebenwirkungen der Angiotensin-II-Antagonisten aus den Literaturdatenbanken Pubmed und Livivo aus dem Zeitraum 1995–2016 hinzugezogen.

Im Ergebnis kann festgestellt werden, dass aufgrund des Vergleichs der gesamten Zahl der Verdachtsfälle pro Systemorganklasse und Wirkstoff aus der EudraVigilance-Datenbank auch bei den anderen Angiotensin-II-Antagonisten Lücken vermutet werden müssen. Dieser Verdacht erhärtet sich noch durch die Auswertung der Häufigkeitseinstufung des Arzneitelegramms bei vielen Nebenwirkungen und durch Ergebnisse der Literaturrecherche.

Ein wichtiges Ergebnis ist die im Vergleich zu den anderen Angiotensin-II-Antagonisten auffallende 3- bis 5-fach größere Häufigkeit der Zahl der Verdachtsfälle für Sprue-ähnliche Enteropathien bei dem Wirkstoff Olmesartan.

In Frankreich ergriff die nationale Regulierungsbehörde bereits 2016 Maßnahmen, so dass dort der Wirkstoff nicht mehr erstattungsfähig ist. Bei gleicher Wirksamkeit in der Arzneistoffklasse wird empfohlen, andere Angiotensin-II-Antagonisten einzusetzen.

Auffallend sind ebenfalls die spärlichen Angaben zu Nebenwirkungen bei dem Wirkstoff Eprosartan, die sich in der Auswertung nicht bestätigt hat. Beispielsweise ist die Husteninzidenz als Nebenwirkung bei Eprosartan mit bis zu 13 % (Angabe Datenbank Arzneitelegramm) häufiger als bei dem Durchschnitt der Arzneistoffklasse der ACE-Hemmer (10 %). Dies ist bedeutsam, da gerade Angiotensin-II-Antagonisten wegen ihrer niedrigeren Nebenwirkungsinzidenz (Husten) den ACE-Hemmern vorgezogen werden.

Für eine(n) Angehörige(n) der Heilberufe ist es erschwert, Vergleiche zwischen Vertretern der Angiotensin-II-Antagonisten anhand der Fachinformationen vorzunehmen, weil die Angaben zu Nebenwirkungen Lücken aufweisen, Sekundärliteratur erforderlich ist und Begriffe in verschiedenen Abschnitten der Fachinformation (Nebenwirkungen in Textform in den Abschnitten 4.4, 4.6 und 4.9) sowie auch mit verschiedenen Begrifflichkeiten erfolgen. Weitere Querverweise auf gruppenspezifische Effekte wären hilfreich, wie z. B. der Hinweis auf Nebenwirkungen, die bisher nur bei anderen Vertretern der Arzneistoffklasse vorgekommen sind, aber auch bei dem beschriebenen Angiotensin-II-Antagonisten denkbar wären (Beispiele: Anämie, Rhabdomyolyse).

# 1 Einleitung

Nach einer Statistik der Deutschen Hochdruckliga e. V. DHL leiden 20 bis 30 Millionen der heute lebenden Bundesbürger unter Bluthochdruck (also fast jeder Dritte in Deutschland) (1). Bereits die Hälfte der 14- bis 17-jährigen Jungen und ein Viertel der 14- bis 17-jährigen Mädchen überschreiten die Erwachsenengrenzwerte für einen nicht optimalen Blutdruck von 120 / 80 mm Hg (2). Bluthochdruck ist jedoch behandelbar. Im Juni 2013 wurden die neuen European Society of Hypertension (ESH) / European Society of Cardiology (ESC)-Leitlinien zum Management der arteriellen Hypertonie publiziert (3). In den neuen Leitlinien wird der Blutdrucksenkung an sich die größte Bedeutung zugemessen, nicht die Art der Wirkstoffklasse, die dafür verwendet wird. Demzufolge sind die fünf großen Substanzklassen zur Behandlung der Hypertonie (Diuretika, Betablocker, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten) alle gleichermaßen für die Initial- und Dauerbehandlung geeignet, sei es als Mono- oder Kombinationstherapie. Natürlich sollte dies unter Berücksichtigung von absoluten oder relativen Kontraindikationen und spezifischen Indikationen erfolgen. In die Therapieentscheidung einzubeziehen sind allerdings auch Faktoren wie Komedikationen (Interaktionsmöglichkeiten) und die Wahrscheinlichkeit sowie die Art von unerwünschten Nebenwirkungen, die bei der jeweiligen Substanzklasse auftreten können.