



FRAGEN UND ANTWORTEN ZUR ÜBERPRÜFUNG ERGOLINER DOPAMINAGONISTEN

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat eine Überprüfung der Sicherheit ergoliner Dopaminagonisten, einer Gruppe von Arzneimitteln, die hauptsächlich zur Behandlung der Parkinson-Krankheit angewendet werden, abgeschlossen. Im Mittelpunkt der Überprüfung stand das Risiko fibrotischer Veränderungen (der Bildung fibrösen Gewebes in einigen Körperstrukturen), insbesondere fibrotischer Veränderungen der Herzklappen (einer krankhaften Verdickung der Herzklappen), bei Patienten, die diese Arzneimittel über einen langen Zeitraum anwenden. Die Überprüfung erfolgte im Rahmen eines Verfahrens gemäß Artikel 31¹.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur gelangte zu dem Schluss, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel aufrechterhalten werden sollten. Allerdings sollten Beschränkungen bezüglich der Anwendungsweise dieser Arzneimittel eingeführt werden, um das Risiko fibrotischer Ereignisse zu verringern.

Was sind ergoline Dopaminagonisten?

Ergoline Dopaminagonisten sind eine Gruppe von Arzneimitteln, die die Wirkstoffe Bromocriptin, Cabergolin, Dihydroergocryptin, Lisurid und Pergolid umfasst. Sie sind seit vielen Jahren auf dem Markt erhältlich und werden, allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln, hauptsächlich zur Behandlung der Parkinson-Krankheit angewendet. Daneben werden sie zur Behandlung von Erkrankungen wie Hyperprolaktinämie (hohen Werten des Hormons Prolaktin im Blut) und Prolaktinomen (gutartigen Geschwulsten der Hirnanhangdrüse an der Hirnbasis) sowie zum Abstillen und der Vorbeugung gegen Migräne eingesetzt. Alle fünf Arzneimittel wurden von Aufsichtsbehörden in den Mitgliedstaaten zugelassen.

Dopaminagonisten wirken, indem sie Gehirn und Nervenzellen auf ähnliche Weise wie Dopamin, ein Botenstoff im Nervensystem, stimulieren. Diese Gruppe von Dopaminagonisten wird als „ergolin“ bezeichnet, da sie zunächst aus einer Pilzart mit dem Namen Mutterkorn (auch Ergot genannt) hergestellt wurden.

Warum wurden ergoline Dopaminagonisten überprüft?

Fibrotische Ereignisse können in einer Reihe von Körperstrukturen wie Herz, Lunge oder Abdomen auftreten. Sind die Herzklappen betroffen, kann dies zu Durchblutungsstörungen des Herzens und schließlich einer Herzinsuffizienz (einer Unfähigkeit des Herzens, genügend Blut durch den Körper zu pumpen) führen. Die Entwicklung fibrotischer Symptome ist seit vielen Jahren als Nebenwirkung ergoliner Dopaminagonisten bekannt, insbesondere in den Fällen, in denen die Arzneimittel über einen langen Zeitraum angewendet werden. Allerdings haben zwei in wissenschaftlichen Fachzeitschriften veröffentlichte Studien, bei denen Echokardiografie (eine Ultraschalluntersuchung des Herzens) eingesetzt wurde, ergeben, dass sich fibrotische Veränderungen der Herzklappen durchaus vor dem ersten Auftreten von Symptomen entwickeln können. Das lässt darauf schließen, dass kardiale fibrotische Ereignisse unter Umständen häufiger sind als bislang angenommen.

¹ Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG einschließlich Änderungen, Verfahren im Rahmen des Gemeinschaftsinteresses.

Infolgedessen wurde der CHMP von der Arzneimittelaufsichtsbehörde des Vereinigten Königreichs ersucht, das Risiko fibrotischer Ereignisse, einschließlich kardialer fibrotischer Veränderungen, im Zusammenhang mit der Anwendung ergoliner Dopaminagonisten zu überprüfen.

Welche Daten hat der CHMP geprüft?

Der CHMP prüfte alle verfügbaren Daten über das Risiko von fibrotischen Ereignissen und Herzklappenveränderungen aus klinischen Studien, Beobachtungsstudien (Studien zu den Wirkungen von Arzneimitteln während der Anwendung bei Patienten) und Spontanmeldungen über Nebenwirkungen von Patienten oder Ärzten an die Hersteller der Arzneimittel oder an Gesundheitsbehörden.

Wie lauten die Schlussfolgerungen des CHMP?

Auf Grundlage der verfügbaren Daten gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der ergolinen Dopaminagonisten aufrechterhalten bleiben sollten, wobei jedoch die Verschreibungsinformation für die Arzneimittel abgeändert werden sollte, um das Risiko fibrotischer Ereignisse zu verringern. Weiterhin kam der CHMP zu dem Schluss, dass das Risiko fibrotischer Ereignisse, einschließlich fibrotischer Veränderungen der Herzklappen, nicht für alle fünf Arzneimittel der Wirkstoffklasse gleich zu sein scheint.

Im Falle von Cabergolin und Pergolid stellte der Ausschuss fest, dass das Risiko fibrotischer Veränderungen der Herzklappen gut dokumentiert ist, dass die Verschreibungsinformationen für beide Arzneimittel bereits Gegenanzeigen dahin gehend enthalten, dass Patienten mit Hinweisen auf eine Herzklappenerkrankung diese nicht anwenden sollten und dass die Arzneimittel ausschließlich bei Patienten mit Parkinson-Krankheit angewendet werden sollten, die bereits andere Behandlungen angewendet haben oder nicht anwenden können. Daher empfahl der CHMP, die Verschreibungsinformation für diese beiden Arzneimittel wie folgt zu aktualisieren:

- Warnhinweis dahin gehend, dass Patienten vor und regelmäßig während der Behandlung echokardiografisch auf Anzeichen einer Fibrose zu überwachen sind;
- Beschränkung der empfohlenen Höchstdosis auf 3 mg/Tag;
- Aufnahme von „kardialen fibrotischen Ereignissen“ als „sehr häufige“ Nebenwirkung (beobachtet bei mehr als 1 von 10 Patienten, die eines von beiden Arzneimitteln anwenden).

Weiterhin empfahl der CHMP den Herstellern der beiden Arzneimittel, Studien zu der Fragestellung, wie genau Ärzte die aktualisierte Verschreibungsinformation befolgen, und zu den Auswirkungen der Änderungen auf die Inzidenz fibrotischer Herzklappenveränderungen durchzuführen.

Im Gegensatz dazu liegen keine ausreichenden Belege vor, um festzustellen, ob das Risiko fibrotischer Veränderungen der Herzklappen bei Patienten, die Bromocriptin, Dihydroergocryptin oder Lisurid anwenden, erhöht ist. Da ein solches Risiko jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden kann, empfahl der Ausschuss, in die Verschreibungsinformation Warnhinweise zu einem möglichen Fibrosierisiko bei Patienten, die die betreffenden Arzneimittel hoch dosiert über längere Zeiträume anwenden, aufzunehmen. Weiterhin sollte die Dosis von Bromocriptin auf 30 mg/Tag beschränkt werden.

Darüber hinaus empfahl der CHMP, in die Verschreibungsinformation für Bromocriptin- und Dihydroergocryptin-haltige Arzneimittel eine Gegenanzeige für Patienten mit vorbestehender Herzklappenerkrankung aufzunehmen. Es lagen keine ausreichenden Daten vor, die es dem Ausschuss erlaubt hätten, eine vergleichbare Gegenanzeige für Lisurid zu empfehlen.

Der Ausschuss stellte fest, dass es einen plausiblen Mechanismus für die fibrogene Wirkung dieser Arzneimittel gibt: Durch eine Stimulierung der sogenannten 5-HT_{2B}-Rezeptoren kommt es zur Zellteilung und zur Bildung fibrösen Gewebes. Es könnten jedoch auch andere Mechanismen beteiligt sein. Von den ergolinen Dopaminagonisten stimulieren Cabergolin und Pergolid diese Rezeptoren am stärksten, was das bei diesen Arzneimitteln beobachtete höhere Fibrosierisiko erklären würde.

Welche Empfehlungen gelten für Patienten und verschreibende Ärzte?

- Ärzte sollten ergoline Dopaminagonisten gemäß der aktualisierten Verschreibungsinformation verordnen.
- Ergoline Dopaminagonisten sollten nicht von Patienten mit vorbestehenden fibrotischen Veränderungen des Herzens, der Lunge und des Abdomens angewendet werden. Das Nichtvorliegen einer kardialen Fibrose ist vor Beginn der Behandlung zu bestätigen.
- Die Patienten sind auf Anzeichen einer kardialen Fibrose und anderweitige fibrotische Veränderungen im Körper während der gesamten Behandlung entsprechend mittels Bluttests oder Thoraxröntgen zu überwachen.
- Um das Risiko einer kardialen Fibrose zu verringern, sollte den Patienten eine Tageshöchstdosis von 3 mg Pergolid oder Cabergolin bzw. von 30 mg Bromocriptin verschrieben werden.
- Patienten oder Pflegekräfte, die Fragen oder Bedenken haben, sollten sich an ihren Arzt oder Apotheker wenden.