



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13. Juli 2011
EMA/288359/2011Rev.1
EMA/H/A-31/1279

Fragen und Antworten zur Überprüfung von Bisphosphonaten und atypischen Ermüdungsfrakturen

Ergebnisse von neun Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG)
Nr. 726/2004 sowie eines Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie
2001/83/EG in geänderter Fassung¹.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat auf Ersuchen des Vereinigten Königreichs und der Europäischen Kommission eine Überprüfung von Bisphosphonat-haltigen Arzneimitteln durchgeführt, nachdem über ein erhöhtes Risiko für atypische Ermüdungsfrakturen des Oberschenkelknochens im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln berichtet worden war. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur gelangte zu dem Schluss, dass der Nutzen von Bisphosphonaten weiterhin gegenüber den Risiken überwiegt, aber in die Produktinformationen aller Bisphosphonat-haltigen Arzneimittel in der Europäischen Union (EU) Warnhinweise zum Risiko für atypische Oberschenkelfrakturen eingefügt werden sollten.

Was sind Bisphosphonate?

Bisphosphonate sind Arzneimittel, die zur Behandlung und Vorbeugung von Knochenerkrankungen eingesetzt werden. Sie sind in der EU seit den frühen 1990er-Jahren zur Behandlung der Hyperkalzämie (erhöhter Kalziumspiegel im Blut) und zur Vorbeugung von Knochenschädigungen bei Krebspatienten zugelassen. Seit Mitte der 1990er-Jahre sind sie daneben auch verfügbar zur Behandlung der Osteoporose (einer Erkrankung, bei der die Knochen bruchanfällig werden) und der Paget-Krankheit (einer Störung des Knochenwachstums, die Knochenverformungen verursacht). Die Wirkung der Bisphosphonate besteht in der Hemmung der Tätigkeit der Osteoklasten, d.h. der Zellen, die für den Abbau von Knochensubstanz zuständig sind.

¹ Nummern der Verfahren: EMA/H/C/000595/A-20/0026, EMA/H/C/000336/A-20/0036, EMA/H/C/000101/A-20/0051, EMA/H/C/000502/A-20/0025, EMA/H/C/000501/A-20/0024, EMA/H/C/000759/A-20/0012, EMA/H/C/000619/A-20/0015, EMA/H/C/001180/A-20/0005, EMA/H/C/001195/A-20/0001 und EMA/H/A-31/001279



Zu den Bisphosphonaten gehören Alendronsäure, Clodronat, Etidronat, Ibandronat, Neridronat, Pamidronat, Risedronat, Tiludronat und Zoledronat. Sie sind in der EU als Tabletten und als Infusionslösungen unter verschiedenen Handelsnamen und als Generika erhältlich².

Warum wurden Bisphosphonate überprüft?

Im Jahr 2008 stellte die Arbeitsgruppe Pharmakovigilanz (PhVWP) des CHMP fest, dass unter Behandlung mit Alendronsäure vermehrt atypische Femurfrakturen (Oberschenkelbrüche) nach geringfügiger oder fehlender Gewalteinwirkung auftraten. Daraufhin wurde in allen europäischen Produktinformationen zu Alendronsäure-haltigen Arzneimitteln ein entsprechender Warnhinweis ergänzt. Die PhVWP zog damals außerdem den Schluss, dass ein Klasseneffekt nicht auszuschließen sei (d.h. diese Wirkung bei allen Bisphosphonaten auftreten könnte), und beschloss dieses Problem genau im Auge zu behalten.

Im April 2010 stellte die PhVWP fest, dass inzwischen in der veröffentlichten Literatur wie auch aus Meldungen seit der Markteinführung weitere Daten vorlagen, aus denen hervorging, dass atypische Femurfrakturen ein Klasseneffekt sein könnten. Die Arbeitsgruppe hielt daher eine weitere Überprüfung für nötig um zu entscheiden, ob aufsichtsrechtliche Maßnahmen erforderlich seien.

Die Arzneimittelbehörde des Vereinigten Königreichs ersuchte infolgedessen den CHMP am 20. September 2010 um ein Gutachten über Bisphosphonat-haltige Arzneimittel und atypische Ermüdungsbrüche sowie eine Stellungnahme zu der Frage, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel innerhalb der Europäischen Union unverändert beibehalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgenommen werden sollten. Die Europäische Kommission beauftragte den CHMP gleichzeitig mit einer entsprechenden Bewertung für die zentral zugelassenen Arzneimittel.

Welche Daten hat der CHMP überprüft?

Der CHMP überprüfte alle Fallberichte über Ermüdungsbrüche bei mit Bisphosphonaten behandelten Patienten sowie relevante Daten aus der wissenschaftlichen Literatur und Daten, die von den Herstellerunternehmen von Bisphosphonaten zur Verfügung gestellt wurden. Daneben berücksichtigte der Ausschuss auch epidemiologische Studien (d.h. Studien zu den Ursachen und der Verbreitung von Krankheiten in der Bevölkerung).

Was sind die Schlussfolgerungen des CHMP?

Der Ausschuss stellte fest, dass die Zahl der Berichte über atypische Femurfrakturen bei Anwendern von Bisphosphonaten seit der Überprüfung von 2008 gestiegen ist. Außerdem bemerkte der CHMP, dass diese Frakturen auf Röntgenbildern ein besonderes Muster haben und mit der Anwendung von Bisphosphonaten – insbesondere während einer Langzeitanwendung bei Osteoporose – in Zusammenhang stehen könnten. Der Ausschuss teilte die Auffassung, dass dies mit einer Verzögerung der Heilung natürlicherweise vorkommender Ermüdungsbrüche aufgrund der Wirkung der Bisphosphonate zusammenhängen könnte; der genaue Mechanismus ist jedoch unbekannt.

Nach Auswertung der verfügbaren Daten und wissenschaftlicher Diskussion innerhalb des Ausschusses gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass atypische Femurfrakturen wahrscheinlich ein Klasseneffekt von Bisphosphonaten sind, derartige Frakturen aber nur selten auftreten und der Nutzen von Bisphosphonat-haltigen Arzneimitteln daher weiterhin gegenüber den Risiken überwiegt. Die Produktinformationen sollten jedoch dahingehend abgeändert werden, dass ein Warnhinweis über

² Bisphosphonate können national oder zentral zugelassen sein. Die zentral zugelassenen Bisphosphonat-haltigen Arzneimittel, die von diesen Verfahren betroffen sind, sind Aclasta und Zometa (Zoledronat), Bondenza, Bonviva, Bondronat und Ibandronsäure Teva (Ibandronat) sowie Adroavance und Fosavance (Alendronat mit Vitamin D₃).

dieses Risiko hinzugefügt wird und bei einer Osteoporosetherapie mit Bisphosphonaten dem Arzt empfohlen wird, die Behandlung – insbesondere nach einer Dauer von fünf oder mehr Jahren – regelmäßig zu überprüfen.

Die vollständigen Änderungen der Informationen für Ärzte und Patienten finden Sie auf der Webseite der Agentur.

Was sind die Empfehlungen für verordnende Ärzte und Patienten?

- Ärzte, die Bisphosphonate verordnen, sollten daran denken, dass (insbesondere nach Langzeitanwendung) in seltenen Fällen atypische Frakturen des Femurs (Oberschenkelknochens) auftreten können. Wenn eine atypische Fraktur an einem Bein vermutet wird, sollte auch das andere Bein darauf untersucht werden.
- Ärzte, die diese Arzneimittel zur Vorbeugung oder Behandlung der Osteoporose verordnen, sollten die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung regelmäßig überprüfen – insbesondere nach fünf oder mehr Jahren der Anwendung.
- Patienten, die Bisphosphonat-haltige Arzneimittel einnehmen, müssen sich des Risikos für atypische Frakturen des Oberschenkelknochens bewusst sein. Sie sollten ihren Arzt über jegliche Schmerzen, Schwäche oder Missempfindungen im Bereich des Oberschenkels oder der Leiste informieren, da dies Hinweise auf eine mögliche Fraktur sein können.
- Wenn Sie als Patient hierzu Fragen haben, wenden Sie sich bitte an ihren Arzt oder Apotheker.

Eine Entscheidung der Europäischen Kommission erging am 13. Juli 2011.

Die aktuellen Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichte für die neun von diesen Verfahren betroffenen zentral zugelassenen Bisphosphonat-haltigen Arzneimittel (Aclasta, Adrovanca, Bondenza, Bondronat, Bonviva, Fosavance, Ibandronsäure Teva, Vantavo und Zometa) sind auf der Webseite der Agentur zu finden: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports).