

In der Kommission soll mindestens ein Arzt mit der Berechtigung zum Führen der Facharztbezeichnung „Laboratoriumsmedizin“ vertreten sein. Die Genehmigung wird nur erteilt, wenn der Arzt in seinem Antrag sein Einverständnis zur Durchführung einer solchen Überprüfung erklärt.

- (7) Bestehen trotz der vorgelegten Zeugnisse und Bescheinigungen begründete Zweifel an der fachlichen Befähigung von Ärzten nach § 3, so kann die Kassenärztliche Vereinigung die Genehmigung von der erfolgreichen Teilnahme an einem Kolloquium abhängig machen. Dasselbe gilt, wenn der antragstellende Arzt im Vergleich zu dieser Vereinbarung eine abweichende, aber gleichwertige Befähigung nachweist.

§ 7

Auswertung

- (1) Damit die Vertragspartner entscheiden können, ob und in welcher Form die Qualitätssicherungsmaßnahmen nach dieser Vereinbarung fortgeführt werden sollen, teilen die Kassenärztlichen Vereinigungen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung für jedes Kalenderjahr bis zum 30. April des Folgejahres die Anzahl der Prüfungen und Maßnahmen nach § 3 und § 5 mit. Diese Daten stehen den Vertragspartnern zur gemeinsamen Beratung zur Verfügung.
- (2) Auszuweisen sind für das Berichtsjahr jeweils:
1. die Anzahl der Genehmigungsinhaber mit Stand 31.12. des Berichtsjahrs und der abrechnenden Ärzte sowie die Anzahl der neu erteilten Genehmigungen und Genehmigungsrückgaben sowie die Anzahl der Genehmigungswiderrufe nach § 5 Abs. 6,
 2. die Anzahl der nach § 5 Abs. 1 überprüften Ärzte, davon Anzahl ohne sowie mit Beanstandung und Anzahl der Erfüllung nach § 5 Abs. 5,
 3. die Anzahl der nach § 5 Abs. 3 überprüften Ärzte, davon Anzahl ohne sowie mit Beanstandung und Anzahl der Erfüllung nach § 5 Abs. 5,
 4. die Anzahl der Mängel nach § 5 Abs. 3 Nr. 1, 5, 6 und 7,
 5. die Anzahl der Ärzte nach § 3 Abs. 2 bzw. nach § 5 Abs. 6, die an einem Kolloquium teilnehmen.

§ 8

Übergangsregelung, Inkrafttreten

- (1) Vertragsärzte, die bis zum Inkrafttreten dieser Vereinbarung eine Genehmigung zur Abrechnung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen des Abschnitts 32.3 EBM besitzen und regelmäßig entsprechende laboratoriumsmedizinische Untersuchungen durchgeführt und abgerechnet haben, behalten diese Genehmigung.
- (2) Diese Vereinbarung tritt am 1. April 2018 in Kraft und ersetzt die „Richtlinien der Kassenärztlichen Bundesvereinigung für die Durchführung von Laboratoriumsuntersuchungen in der kassenärztlichen/vertragsärztlichen Versorgung“ vom 8. Dezember 1990 in der Fassung vom 1. Januar 2015.

Berlin, den 05.03.2018

Kassenärztliche Bundesvereinigung, K.d.ö.R., Berlin
GKV-Spitzenverband, K.d.ö.R., Berlin

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
„Aus der UAW-Datenbank“

Induktion und/oder Demaskierung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen unter Secukinumab (Cosentyx®)

Secukinumab: Wirkmechanismus, Indikation und Nebenwirkungen

Secukinumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der selektiv an das proinflammatorisch wirkende Interleukin-17A (IL-17A) bindet und es neutralisiert. Dadurch werden weniger Zytokine, Chemokine und Mediatoren der Gewebsschädigung ausgeschüttet und so der Beitrag von IL-17A zur Entstehung von Autoimmunerkrankungen und entzündlichen Erkrankungen reduziert (1). Neben Secukinumab sind in Deutschland derzeit zwei weitere Antikörper auf dem Markt, die über IL-17A wirken: Ixekizumab (Taltz®) und Brodalumab (Kyntheum®), wobei letzteres den Interleukin-17A-Rezeptor blockiert (2;3).

Secukinumab ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis und kann darüber hinaus bei aktiver Psoriasis-Arthritis allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) eingesetzt werden, wenn krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) versagen. Es ist außerdem zugelassen bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Je nach Indikation erhalten die Patienten als Startdosis über fünf Wochen einmal wöchentlich subkutan 300 mg (Psoriasis, Psoriasis-Arthritis) oder 150 mg (ankylosierende Spondylitis) gefolgt von der gleichen Menge als monatliche Erhaltungsdosis.

Die häufigsten Nebenwirkungen in klinischen Studien waren Infektionen der oberen Atemwege (am häufigsten Nasopharyngitis, Rhinitis) (1). Darüber hinaus wurde eine Zunahme von mukosalen oder kutanen Candidosen verzeichnet. Die Fachinformation weist außerdem auf Neutropenien unterschiedlicher Schweregrade und seltene Fälle von anaphylaktischen Reaktionen hin.

Der AkdÄ wurde der Fall eines 29-jährigen adipösen Patienten berichtet (BMI 34,7), der seit November 2016 wegen einer Psoriasis mit Secukinumab behandelt wurde. Anamnestisch bestand eine Rauchervorgeschichte (15 Packungsjahre) und eine Steatosis hepatis sowie eine Hypertonie, die mit Valsartan/HCT 160 mg / 25 mg täglich behandelt wurde. Vor Secukinumab war die Psoriasis mit Fumarsäure behandelt worden. Im Januar 2017 kam es zu blutigen Durchfällen mit rezidivierenden krampfartigen Bauchschmerzen. Eine ambulante Stuhldiagnostik ergab keinen Hinweis auf eine infektiöse Genese. Secukinumab wurde wegen der Beschwerden im Februar abgesetzt. Wegen fortbestehender Durchfälle, zuneh-

mender Verschlechterung des Allgemeinzustands und Gewichtsverlust wurde der Patient Anfang März stationär aufgenommen. Laborchemisch zeigte sich eine Entzündungskonstellation mit erhöhtem CRP und deutlicher Leukozytose sowie eine leichte Thrombozytose und eine mikrozytäre Anämie, die auf einen blutungsbedingten Eisenmangel zurückgeführt wurde. Eine Koloskopie ergab den Befund einer schweren Pankolitis ohne Beteiligung des terminalen Ileums. Histologisch handelte es sich um eine hochfluoride ulzeröse Kolitis mit Kryptenabszessen ohne eindeutige Granulombildung, sodass der Verdacht auf eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED) gestellt wurde, eher einer Colitis ulcerosa als einem Morbus Crohn entsprechend. Der Patient konnte sich auf Nachfrage an mehrere Phasen mit Durchfällen ohne Blutbeimengungen in der Vergangenheit erinnern. Die meldenden Ärzte sind daher von der Demaskierung einer vorbestehenden CED ausgegangen. Es wurde eine Prednisolon-Stoßtherapie mit initial 70 mg pro Tag eingeleitet, unter der es rasch zu einer deutlichen Besserung der blutigen Durchfälle kam. Bei einer ambulanten Wiedervorstellung des Patienten etwa sechs Wochen später wurde der Patient unter einer aktuellen Prednisolon-Dosis von 15 mg pro Tag in Absprache mit den behandelnden Dermatologen auf eine Behandlung mit Adalimumab eingestellt.

Anti-IL-17A-Antikörper und chronisch entzündliche Darmerkrankungen

In der Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass in klinischen Studien unter Secukinumab (seltener unter Placebo) Exazerbationen eines Morbus Crohn beobachtet wurden (1). Die Verschreibung bei Patienten mit vorbekanntem M. Crohn soll daher engmaschig überwacht werden. Dieses Risiko ist aufgrund des gemeinsamen Wirkmechanismus als Gruppeneffekt anzusehen, der auch für Ixekizumab und Brodalumab zutrifft (2;3).

Der oben beschriebene Fall sowie weitere Spontanmeldungen deuten aber darauf hin, dass es unter Secukinumab neben der Verschlechterung eines vorbestehenden M. Crohn auch zur „Demaskierung“ einer bislang klinisch inapparent verlaufenden CED kommen kann. Die „Maskierung“ einer CED kann beispielsweise bedingt sein durch die Vorbehandlung mit einem anderen Immunsuppressivum vor der Behandlung mit Secukinumab. In einer anderen Fallmeldung an die AkdÄ wird die Erstmanifestation eines M. Crohn unter Secukinumab bei einer Patientin mit Morbus Bechterew beschrieben. Möglicherweise hat in diesem Fall die Vorbehandlung des M. Bechterew mit dem TNF-Blocker Golimumab (Simponi®) einen bereits bestehenden M. Crohn mitbehandelt und so „maskiert“. Ob die Neutralisierung von IL-17A mittels Secukinumab eine CED bei einem diesbezüglich zuvor gesunden Patienten auch induzieren kann, ist derzeit unklar. In der Fachinformation von Ixekizumab wird darauf hingewiesen, dass auch Neuerkrankungen von M. Crohn beobachtet wurden (3).

IL-17 wird u. a. von einem speziellen Typ der T-Helferzellen (Th17-Zellen) gebildet, einer Untergruppe der CD4-Lymphozyten. Es spielt eine wichtige Rolle bei Immunreaktionen gegen Bakterien und Pilze an Körpergrenzflächen und steht in Zusammenhang mit der Entstehung verschiedener Autoimmunerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis, der Psoriasis, der ankylosierenden Spondylitis (M. Bechterew) und der CED. Die derzeit verfügbaren Antikörper gegen IL-17 (Secukinumab, Ixekizu-

ma, Brodalumab) zeigen eine gute Wirksamkeit gegen Psoriasis und Psoriasis-Arthritis (4–6). Demgegenüber konnte in klinischen Studien jedoch keine Wirksamkeit von Secukinumab und Brodalumab bei M. Crohn festgestellt werden, vielmehr kam es teilweise zu gravierenden Krankheitsverschlechterungen (7;8). Passend dazu sind Tierstudien, in denen sich im Mausmodell durch Blockade von IL-17 eine Kolitis verschlimmerte (9). Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass ohne IL-17 die Barrierefunktion der Schleimhaut im Darm geschwächt wird und es zu einer verstärkten Entzündungsreaktion kommt (10).

Die Bewertung eines kausalen Zusammenhangs zwischen Anti-IL-17A-Antikörpern und einer Verschlechterung oder fraglichen Erstmanifestation einer CED wird dadurch erschwert, dass Patienten mit einer Psoriasis per se ein höheres Risiko sowohl für M. Crohn als auch für Colitis ulcerosa als die Normalbevölkerung aufweisen (11;12). Das Risiko für eine CED korreliert dabei mit dem Schweregrad der Psoriasis – und Anti-IL-17A-Antikörper werden aufgrund ihrer Zulassung vor allem bei schweren Verlaufsformen eingesetzt.

Die bislang vorliegenden Daten zu Anti-IL-17A-Antikörpern und der Verschlechterung bzw. dem erstmaligen Auftreten einer CED sind begrenzt und erlauben noch keine abschließende Beurteilung. Dennoch sind die biologische Plausibilität, Ergebnisse aus Tierversuchen sowie die Fallberichte aus klinischen Studien und dem Spontanmeldesystem ein klares Signal für einen möglichen Kausalzusammenhang. Ärzte können zum Erkenntnisgewinn beitragen, indem sie entsprechende Verdachtsfälle an die AkdÄ melden.

Zusammenfassung und Empfehlung der AkdÄ

Daten aus vorklinischen und klinischen Studien sowie Einzelfälle, die der AkdÄ berichtet wurden, sprechen für einen Zusammenhang zwischen der Gabe des Anti-IL-17A-Antikörpers Secukinumab (Cosentyx®) und der Verschlechterung einer bereits vorbestehenden oder möglicherweise auch der Erstmanifestation einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED). Aufgrund des ähnlichen Wirkmechanismus handelt es sich wahrscheinlich um einen Gruppeneffekt, der auch für Ixekizumab (Taltz®) und Brodalumab (Kyntheum®) zutrifft. Das Risiko liegt dabei nach Auswertung von Daten zu Ixekizumab vermutlich bei unter 1 % (13). Im Vergleich zur Normalbevölkerung haben Patienten mit einer Psoriasis per se ein höheres Risiko sowohl für M. Crohn als auch für Colitis ulcerosa. Bei einer bekannten, vorbestehenden CED sollte eine Behandlung mit einem Anti-IL-17A-Antikörper nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung im Einzelfall erfolgen und dann engmaschig überwacht werden. Laut Fachinformation ist Brodalumab bei aktivem M. Crohn explizit kontraindiziert (2).

Patienten sollten vor Behandlung mit einem Anti-IL-17A-Antikörper über das Risiko aufgeklärt und gezielt nach Symptomen einer CED befragt werden (chronisch-rezidivierende Bauchschmerzen und Durchfälle). Wenn der Verdacht auf eine bislang nicht diagnostizierte CED besteht, empfiehlt sich eine entsprechende Diagnostik vor der Gabe eines Anti-IL-17A-Antikörpers. Kommt es unter Behandlung zu verdächtigen Symptomen, sollte rasch eine Diagnostik eingeleitet werden. Um weitere Informationen zu diesen Nebenwirkungen zu erhalten, sollten Verdachtsfälle an die AkdÄ gemeldet werden.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können dafür den in regelmäßigen

Abständen im Deutschen Ärzteblatt auf der vorletzten Umschlagseite abgedruckten Berichtsbogen verwenden oder diesen unter der AkdÄ-Internetpräsenz abrufen.

Literatur

1. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation „Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen“. Stand: Juni 2017.
2. LEO Pharma A/S: Fachinformation „Kyntheum®“. Stand: Juli 2017.
3. Lilly Deutschland GmbH: Fachinformation „Taltz®“. Stand: Oktober 2016.
4. Lebwohl M, Strober B, Menter A et al.: Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *N Engl J Med* 2015; 373: 1318–1328.
5. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA et al.: Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* 2016; 375: 345–356.
6. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M et al.: Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014; 371: 326–338.
7. Targan SR, Feagan B, Vermeire S et al.: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study of Brodalumab in Patients With Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1599–1607.
8. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S et al.: Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut* 2012; 61: 1693–1700.
9. Hohenberger M, Cardwell LA, Oussedik E, Feldman SR: Interleukin-17 inhibition: role in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Dermatol Treat* 2017; 1–6.
10. Maxwell JR, Zhang Y, Brown WA et al.: Differential Roles for Interleukin-23 and Interleukin-17 in Intestinal Immunoregulation. *Immunity* 2015; 43: 739–750.
11. Egeberg A, Mallbris L, Warren RB et al.: Association between psoriasis and inflammatory bowel disease: a Danish nationwide cohort study. *Br J Dermatol* 2016; 175: 487–492.
12. Cohen AD, Dreijer J, Birkenfeld S: Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 561–565.
13. Reich K, Leonardi C, Langley RG et al.: Inflammatory bowel disease among patients with psoriasis treated with ixekizumab: A presentation of adjudicated data from an integrated database of 7 randomized controlled and uncontrolled trials. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 441–448.

Sie können sich unter www.akdae.de/Service/Newsletter für einen Newsletter der AkdÄ anmelden, der auf neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln hinweist.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin, Postfach 12 08 64, 10598 Berlin, Telefon: 0 30/40 04 56-5 00, Fax: 0 30/40 04 56-5 55, E-Mail: info@akdae.de, Internet: www.akdae.de

Veranstaltungen der Kaiserin Friedrich-Stiftung in 2018

● 07. 06.– 08. 06. 2018:

Das Deutsche Gesundheitssystem – Kompaktkurs für ausländische Ärztinnen und Ärzte

Weitere Informationen: Kaiserin Friedrich-Stiftung für das ärztliche Fortbildungswesen, Christine Schroeter, Robert-Koch-Platz 7, 10115 Berlin (Mitte), Telefon: 030 30888-920, Fax: 030 30888-926, c.schroeter@kaiserin-friedrich-stiftung.de, www.kaiserin-friedrich-stiftung.de

124. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e. V.

Congress-Center Rosengarten, Mannheim

Montag, 16. April 2018, 16.30–18.00 Uhr, Saal 1

Symposium der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

„Potenzial und Risiken von Biologika und Biosimilars“

Vorsitzender:

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Berlin

Programm:

Moderation: Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Berlin

Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

16.30 Uhr Einsatz von Biologika und Biosimilars – Empfehlungen der AkdÄ

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig

16.30 Uhr Sicherheitsaspekte von Biologika und Biosimilars

Dr. med. Brigitte Keller-Stanislawski, Langen, Mitglied der AkdÄ

16.30 Uhr Neue Arzneimittel – Biologika

Prof. Dr. med. Lutz Hein, Freiburg, Mitglied der AkdÄ

Auskunft: Karoline Luzar, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Tel.: 030 400456–500 Fax: 030 400456–555, E-Mail: fortbildung@akdae.de, www.akdae.de

Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ – Terminankündigung

Folgende Fortbildungsveranstaltungen finden statt:

In Kooperation mit der Ärztekammer und der KV Sachsen-Anhalt

Termin: 28. April 2018, 10.00–13.45 Uhr

Tagungsort: Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina
Jägerberg 1, 06108 Halle

Themen:

- Therapie der Depression
- Klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen
- Neue Arzneimittel – eine kritische Bewertung

In Kooperation mit der Ärztekammer Hamburg und der KV Hamburg

Termin: 28. April 2018, 10.00–13.00 Uhr

Tagungsort: Ärztekammer Hamburg
Weidestraße 122b, 22083 Hamburg

Themen:

- Antibiotika und ihre Resistenzen
- Fallbeispiele aus dem Spontanmeldesystem
- Neue Arzneimittel – eine kritische Bewertung

Die Teilnahme ist kostenfrei, als Fortbildungsveranstaltung anerkannt

Auskunft und Organisation: Karoline Luzar, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin, Tel.: 030 400456–500 Fax: 030 400456–555, E-Mail: fortbildung@akdae.de, www.akdae.de