



# Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 46 – Ausgabe 3–4

September 2019

## EDITORIAL

„Ihr Medikament ist leider zurzeit nicht lieferbar“ – Engpässe bei Arzneimitteln 112

## DAS AKTUELLE THEMA

Deprescribing PPI: Weniger Protonenpumpen-inhibitoren-Verordnung ist möglich! 114

## THERAPIE AKTUELL

Parenterale Ernährung 119

Vorläufige Bewertung der epidemiologischen Befunde bei inkretinbasierten  
Arzneimitteln (DPP-4-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptor-Agonisten) 126

Bluthochdruck: Immer niedriger – immer besser für die Patienten? 127

Therapie mit peroralen Antibiotika bei Störungen der Nierenfunktion 129

Schluckstörungen im Alter – Presby(dys)phagie 135

## ÜBERSICHTSARBEITEN

Supplemente mit Omega-3-Fettsäuren: Gibt es evidenzbasierte Indikationen? 143

## NEUE ARZNEIMITTEL

Melatonin (Slenyto®) 152

Galcanezumab (Emgality®) 155

Fremanezumab (Ajovy®) 163

Rituximab (MabThera®) 170

## UPDATE – NEUE ARZNEIMITTEL

Erenumab (Aimovig®) (frühe Nutzenbewertung) 175

## UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN

Spontanmeldungen von Nebenwirkungen an die AkdÄ im Jahr 2018 180

## FALLBERICHTE

„Aus der UAW-Datenbank“: Berichte an die AkdÄ über Stürze  
unter der Einnahme von Methadon: Was muss beachtet werden? 190

## FORTBILDUNG

Fortbildungsveranstaltungen und Symposien der AkdÄ 2019/2020 (Auswahl) 194



## Editorial

# „Ihr Medikament ist leider zurzeit nicht lieferbar“ – Engpässe bei Arzneimitteln

**Aktuell sind es 284 Arzneimittel**, die man nicht mehr über die Apotheke beziehen kann, Tendenz steigend (1).

Zieschang, M.

Was sind die Gründe dafür?

Der zunehmende Preisdruck bei den Generika führt dazu, dass die Zahl der Wirkstoffhersteller in den letzten Jahren erheblich abgenommen hat. Die Produktionsstätten liegen häufig in Niedriglohnländern im außereuropäischen Ausland (vorzugsweise Asien). Diese außereuropäischen Betriebsstätten sind sehr viel schwieriger zu kontrollieren. Immer wieder führt dies zu Qualitätsproblemen (z. B. tetrazolringhaltige AT1-Blocker und Verunreinigung mit NDMA) (2).

Zudem wurden Lagerkapazitäten für Arzneimittel eingespart. Gibt es eine Fehleinschätzung bezüglich der zukünftigen Nachfrage, reißt die Lieferkette ab. Es sind keine Lagerreserven mehr vorhanden, um Schwankungen aufzufangen. Beispielsweise waren Indapamid und Chlortalidon im vergangenen Jahr nicht in ausreichender Menge verfügbar. Der Grund hierfür lag in einem plötzlichen Umsetzen von HCT auf diese Wirkstoffe in der Hochdrucktherapie, da es Hinweise aus Studien gibt, dass weißer Hautkrebs unter der Therapie mit HCT häufiger auftritt. Auf die plötzlich vermehrte Nachfrage nach Indapamid und Chlortalidon konnte der Markt nicht adäquat reagieren.

Auch Ibuprofen ist für einige Zeit nicht lieferbar. Hier kann eine vermehrte Nachfrage jedoch nicht als Begründung herhalten. Dieses Medikament ist sicher leichter ersetzbar. Allerdings führt dies zu einem erhöhten Zeitaufwand für die Apotheker für die Beschaffung, aber auch die Beratung des Patienten. Muss ein anderes Präparat verwendet werden, wird ein weiterer Arzttermin fällig mit Beratung, Aufklärung und Abwägung von Alternativen. In einem Land mit einer der höchsten Raten an Arzt-Patienten-Kontakten wird das System damit weiter belastet.

Bei hochpreisigen, patentgeschützten Arzneimitteln treten solche Probleme seltener auf.

Bei Onkologika und Antiinfektiva sind diese Medikamente nicht ohne weiteres 1:1 zu ersetzen. Ihr Fehlen bedroht das Patientenwohl, wenn z. B. Chemotherapien nicht im streng festgelegten Zeitabstand gegeben werden oder Infektionen mit resistenten Keimen nicht mit den erforderlichen Antibiotika behandelt werden können.

Es ist grundsätzlich zwischen Liefer- und Versorgungsengpässen zu unterscheiden. Ein Lieferengpass wird vom BfArM als eine über voraussichtlich zwei Wochen hinausgehende Unterbrechung der Auslieferung im üblichen Umfang oder eine deutlich gesteigerte Nachfrage, der nicht angemessen nachgekommen werden kann, definiert. Ob dieser Engpass ein versorgungsrelevantes Arzneimittel betrifft, hängt insbesondere davon ab, ob Alternativpräparate auf dem Markt verfügbar sind (1).

Ein Lieferengpass ist daher nicht zwangsläufig ein Versorgungsengpass, da häufig alternative Arzneimittel zur Verfügung stehen, durch die die Versorgung der Patienten sichergestellt werden kann. Ein Beispiel dafür ist ein Lieferengpass bei einem Rabattarzneimittel, bei dem der Rabattvereinbarungen der gesetzlichen Krankenkassen nicht gefolgt werden kann und ein wirkstoffgleiches Arzneimittel eines anderen pharmazeutischen Unternehmers abgegeben werden muss. Auch wenn solche Lieferengpässe immer wieder vorkommen und einen höheren Aufwand in der Apotheke verursachen, gefährden sie in der Regel nicht die Versorgung der Patienten.

Was kann man gegen Versorgungsengpässe tun?

Aktuell werden Lieferengpässe zu versorgungsrelevanten Arzneimitteln von den Zulassungsinhabern – aufgrund einer freiwilligen Selbstverpflichtung im Rahmen des Pharmadialogs – an das BfArM (bzw. ans Paul-Ehrlich-Institut, wenn zu Impfstoffen) gemeldet und in einer Datenbank veröffentlicht.

Weitere Maßnahmen wurden 2017 mit dem Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AMVSG) ergriffen. BfArM und PEI wurden zur Vermeidung von Lieferengpässen befugt, Informationen zu Absatzmengen und Verschreibungsvolumen von den pharmazeutischen Unternehmen zu fordern. Darüber hinaus wurden pharmazeutische Unternehmer verpflichtet, vorhersehbare Lieferengpässe bei bestimmten Arzneimitteln an die Krankenhäuser zu melden. Um mehr Planungssicherheit bei der Umsetzung der Rabattverträge zu erzielen, beginnt zudem die Pflicht der pharmazeutischen Unternehmer zur Gewährleistung der Lieferfähigkeit im Rahmen von Rabattverträgen frühestens drei Monate nach Erteilung des Zuschlags.

Mit dem gerade in Kraft getretenen Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) werden die gesetzlichen Krankenkassen verpflichtet, beim Abschluss von Rabattverträgen die Vielfalt der Anbieter und die Sicherstellung einer bedarfsgerechten Versorgung der Versicherten zu berücksichtigen, um Lieferengpässen vorzubeugen.

Die bisherigen Maßnahmen in Deutschland, wie die Online-Datenbank der Lieferengpässe, müssten auf jeden Fall mit einer verpflichtenden Meldung von drohenden Versorgungsengpässen durch den pharmazeutischen Unternehmer ergänzt werden. Diese Verpflichtung sollte durch die Möglichkeit zu Sanktionen gesichert werden.

Zudem führt die zunehmende Globalisierung dazu, dass nationale Alleingänge nicht ausreichend sind. Vielmehr versprechen gemeinsame Aktionen auf europäischer und internationaler Ebene Erfolg. Die EMA hat seit 2016 eine Task Force, die sich mit dem Thema beschäftigt (3).

Ferner sollten die Produktionsstätten für Wirkstoffe wieder nach Europa geholt werden, um Qualitätskontrollen leichter zu ermöglichen und Lieferwege kurz zu halten.

Was sicher scheint: Mit der Verpflichtung der gesetzlichen Krankenkassen, die Sicherstellung der Lieferung der Medikamente bei Rabattverträgen zu berücksichtigen, werden die Medikamente mal wieder teurer werden. Vielleicht könnte man dieses Geld bei den häufig stark überteuerten Pseudoinnovationen, deren Vorteil gegenüber der bisherigen Standardtherapie nicht belegt ist, wieder hereinholen.

Damit würde man die Versorgung der Patienten mit wichtigen notwendigen Arzneimitteln sicherstellen.

## Literatur

- 1 [https://www.bfarm.de/DE/Service/Presse/Themen/dossiers/Lieferengpaesse/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Service/Presse/Themen/dossiers/Lieferengpaesse/_node.html). Letzter Zugriff: 19. August 2019.
- 2 <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201901-2/012h/index.php>. Letzter Zugriff: 19. August 2019.
- 3 <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/availability-medicines>. Letzter Zugriff: 19. August 2019.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Dr. med. Michael Zieschang,  
Darmstadt  
mzieschang@me.com

## Das aktuelle Thema

# Deprescribing PPI: Weniger Protonenpumpen-inhibitoren-Verordnung ist möglich!

Deprescribing PPI: less prescription of proton pump inhibitors is possible!

### Zusammenfassung

Über Jahre sind Verordnungszahlen von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) linear gestiegen, ohne dass sich parallel evidenzbasierte Indikationen ausgeweitet hätten. Dass auch in anderen Industrieländern zu beobachtende Phänomen gibt unabhängig von der Diskussion über mögliche und tatsächliche Nebenwirkungen der Langzeitmedikation Anlass, eine strukturierte Verordnungsreduktion auf der Basis der bestehenden Behandlungsindikationen anzustreben.

Rosien, U.

### Abstract

For years, order figures of proton pump inhibitors (PPI) have risen linearly despite expansion in evidence-based indications. This phenomenon has been observed in other industrial countries too. Regardless of the discussion about possible and actual side effects of the long time use of PPI a structured process of deprescribing of PPI should be claimed.

In der Vergangenheit sind die Verordnungszahlen von Protonenpumpeninhibitoren von Jahr zu Jahr fast linear angestiegen. 2016 erreichten sie einen Höhepunkt mit 3,8 Milliarden Tagesdosen pro Jahr. 2017 war dieser Trend mit „nur“ 3,6 Milliarden Tagesdosen erstmalig rückläufig (1). Die gesamte allgemein-internistische und gastroenterologische Ärzteschaft in Praxis und insbesondere auch in der Klinik sollte sich zum Ziel setzen, den Verordnungsrahmen auf die notwendigen Indikationen zu reduzieren. Diese Indikationen haben sich in den letzten zehn Jahren nicht ausgeweitet. Trotzdem ist es zu einer Verdopplung der Verordnungszahlen gekommen. Es gibt eine überschaubare Zahl von Indikationen für eine Dauerbehandlung mit PPI. In den meisten Fällen ist jedoch nur eine vorübergehende Behandlung notwendig. Evidenzbasiert und leitlinienkonform könnten die Verordnungszahlen ohne Schaden für die Patienten deutlich und möglicherweise auf die Werte von 2008 oder früher zurückgeführt werden (also unter 1,6 Milliarden Tagesdosen). Eine hohe Rate an nicht begründeten PPI-Dauermedikation ist kein allein deutsches Phänomen. 2017 wurde vor demselben Hintergrund eine kanadische Leitlinie publiziert mit dem Ziel, ein Deprescribing von PPI zu erleichtern (2).

Deprescribing beschreibt einen Prozess einer strukturierten Dosisreduktion und Beendigung einer Medikation, für die keine Indikation mehr besteht oder der potenzielle Schaden den Nutzen überwiegt. Dieser Beitrag zielt auf mögliche Wege, eine Medikation mit PPI leitlinienkonform zu reduzieren oder zu beenden. Die teilweise von Befürwortern und Gegnern emotional geführte Diskussion um mögliche/vermutete/bewiesene Nebenwirkungen der PPI steht hier nicht im Fokus (3). Die Daten zu Nebenwirkungen der PPI sind teilweise nicht konsistent oder die Nebenwirkungen nicht so gravierend, dass ein Aussetzen der Medikation in gesicherter Indikation empfohlen werden sollte. Auf der anderen Seite verschärfen die oft auch von den Patienten vorgetragenen Sorgen um Neben-

wirkungen die Notwendigkeit, die PPI-Verordnung auf eben diese gesicherten Indikationen zu reduzieren.

Sieben Indikationsgruppen einer PPI-Behandlung lassen sich abgrenzen:

1. In der **Intensivmedizin** werden PPI zur Vorbeugung einer Stress-Ulkus-Blutung eingesetzt. Dies scheint auch nach aktuellen Daten wirksam im Hinblick auf die Vorbeugung eines Blutungsereignisses (4;5). Eine Senkung der Mortalität ist aber nicht belegt. Die Vermeidung von Notfallendoskopien auf der Intensivstation ist jedoch ein durchaus nachvollziehbares Argument. Mit Verlegung von der Intensivstation, spätestens zum Entlassungszeitpunkt besteht diese Indikation nicht mehr.
2. **Bei typischen Refluxsymptomen** ohne Hinweise auf eine Tumorerkrankung (Alarmsymptome/Risikofaktoren) empfiehlt die Deutsche Reflux-Leitlinie der AWMF eine probatorische Behandlung mit PPI über vier Wochen (6). Dann sollte der beschwerdefreie Patient nur noch eine bedarfsadaptierte PPI-Medikation erhalten (möglichst reduzierte Dosis, möglichst nur on demand, gegebenenfalls auch Umsetzung auf weniger potente Medikamente wie H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten oder Antazida). Anhaltend symptomatische Patienten, solche mit Alarmsymptomen oder Risikofaktoren bedürfen einer Diagnostik vor weiterer Therapie. Der Leitlinientext stellt bewusst die Empfehlungen zu Lifestyle-Änderungen (Ernährung, Gewichtsreduktion, nächtliche Lagerung etc.) vor die Empfehlung zur PPI-Behandlung!
3. Das leitliniengemäße Vorgehen **bei einer endoskopisch nachgewiesenen**, aber leichten **Refluxösophagitis** Grad A oder B nach der Los-Angeles-Klassifikation entspricht dem Vorgehen bei einer probatorischen Behandlung von Refluxsymptomen (6). Auch bei endoskopischen Veränderungen Grad D und C sollte nach erfolgreicher Akutbehandlung eine Dosisreduktion angestrebt werden und nach einem Jahr stabiler Behandlung auch ein Auslassversuch mit ausschleichender Dosierung zur Vermeidung eines symptomatischen Säurerebounds erfolgen. Zu den deutlich selteneren Patienten mit problematisch therapierbarer Refluxkrankheit und zur Indikation zur chirurgischen Antirefluxmaßnahme sei auf die erwähnte deutsche Leitlinie verwiesen (6). Der Nachweis von **Barrett** indiziert per se keine PPI-Dauermedikation. Auch in dieser Situation wird die Indikation von der Entzündungsaktivität bestimmt.
4. Bei der **funktionellen Dyspepsie** stehen allgemein Maßnahmen an erster Stelle der Behandlung (7). Medikamente werden nur flankierend empfohlen. Dies liegt insbesondere daran, dass ihnen kein kausaler Behandlungsansatz zukommt. PPI haben in Studien einen geringen, signifikanten positiven Effekt, der 10–20 % über der Placebowirkung liegt. Insbesondere Patienten mit schmerzdominanter oder refluxsymptomdominanter funktioneller Dyspepsie scheinen zu profitieren. Protonenpumpeninhibitoren haben aber keine Zulassung in dieser Indikation und sind hier somit ein Off-Label-Use! Dies muss mit den Patienten vor dem Hintergrund der Nutzen-Risiko-Abwägung besprochen werden. PPI sind keine Dauermedikamente zur Behandlung der funktionellen Dyspepsie.

5. PPI sind Bestandteil aller etablierten Protokolle zur Behandlung einer **Helicobacter-pylori-Infektion**. Die Indikation zu einer Eradikationsbehandlung ist nicht Gegenstand dieser Arbeit. Es wird auf die entsprechende deutsche Leitlinie verwiesen (8). Nach Abschluss einer erfolgreichen Eradikationsbehandlung besteht grundsätzlich keine Indikation zur Fortsetzung der PPI-Behandlung. Ausnahmen sind unter 7. aufgeführt.
6. Patienten mit **Zustand nach einer gastroduodenalen Ulkusblutung** unter einer Dauerbehandlung mit ASS, die Helicobacter-pylori-positiv sind, bedürfen einer Eradikationsbehandlung ohne anschließende Dauertherapie mit PPI (8). Patienten mit gastroduodenaler Ulkusblutung ohne Helicobacter-pylori-Infektion bedürfen einer PPI-Dauermedikation zur Reduktion des Blutungsrisikos. Dies gilt auch für den Z. n. Ulkusblutungen unter sonstigen Thrombozytenaggregationshemmern, DOAK oder Vitamin-K-Antagonisten.
7. **Risikokonstellationen einer Ulkusblutung** können eine prophylaktische Dauertherapie mit PPI rechtfertigen. Eine besondere Rolle kommt hier Medikamenten zu, die selbst ulzerogen sind, wie z. B. nichtsteroidale Antirheumatika, oder die das Gerinnungssystem beeinflussen (Tabelle 1).

**Tabelle 1:****Risikofaktoren einer gastroduodenalen Ulkusblutung bei Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika**

|   |
|---|
| Komedikation mit                                  |
| Glukokortikoiden (bei hospitalisierten Patienten) |
| gerinnungsaktiven Medikamenten                    |
| Vitamin-K-Antagonisten                            |
| Thrombinhemmer                                    |
| (niedermolekulare) Heparine                       |
| Thrombozytenaggregationshemmer                    |
| ASS   |
| selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) |
| Lebensalter über 64 Jahre                         |
| Ulkusanamnese                                     |
| bestehende Helicobacter-pylori-Infektion          |
| schwerer Verlauf einer Allgemeinerkrankung        |

Eine Empfehlung zur Dauerprophylaxe mit einem PPI besteht bei:

- Dauerbehandlung mit einem traditionellen nichtsteroidalen Antirheumatikum (tNSAR) wie zum Beispiel Diclofenac und zumindest einem weiteren Risikofaktor aus Tabelle 1. Bei Umstellung auf einen selektiven COX-2-Inhibitor, kann auf die PPI-Dauermedikation verzichtet werden.

- Kombination eines tNSAR mit einem gerinnungsaktiven Medikament aus Tabelle 1. Bei Coxiben besteht eine Empfehlung nur, wenn ein weiterer Risikofaktor aus Tabelle 1 vorliegt.
- Kombinationsbehandlung mit mehr als einem der gerinnungsaktiven Medikamente aus Tabelle 1.

Bei einer Monotherapie mit einem der genannten gerinnungsaktiven Substanzen und einem weiteren Risikofaktor aus Tabelle 1 geht die deutsche Leitlinie nicht über eine Kann-Formulierung hinaus (8).

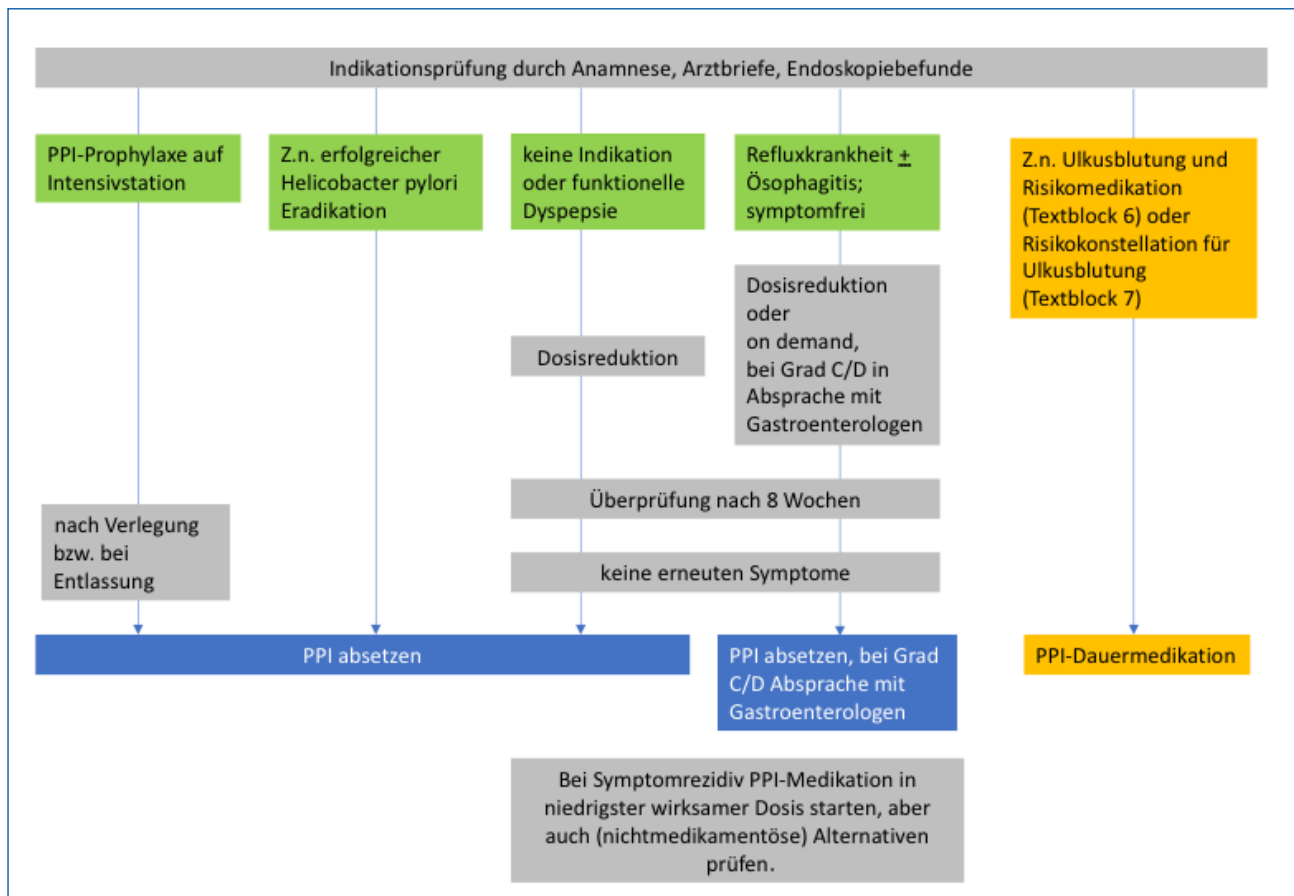


Abbildung 1: Algorithmus zum Deprescribing von PPI

### Deprescribing PPI

Auf der Basis der zuvor zusammengestellten Indikationen kann ein strukturiertes Vorgehen formuliert werden, mit dem PPI-Verordnungen auf leitlinienkonforme Indikationen und Dosierungen reduziert werden (Abbildung 1). Der Themenkomplex 7 „Risikokonstellationen einer Ulkusblutung“ erfordert in einer alternden und damit auch polymorbiden Gesellschaft eine regelmäßige Überprüfung, wenn sich der Gesundheitsstatus oder die Medikation der Patienten ändern. Allein die Kombination hohes Lebensalter und Polymedikation sind aber keine Indikation für eine PPI-Medikation. Eine prophylaktische Gabe von PPI während einer stationären Behandlung ist bei älteren Menschen mit Komorbidität und Komedikation oft aufgrund der zur Aufnahme führenden akuten Erkrankungssituation

gerechtfertigt (siehe Tabelle 1). Diese Indikation besteht aber zum Entlassungszeitpunkt typischerweise nicht mehr. Gerade zum Zeitpunkt der Entlassung aus einer stationären Behandlung sollten der entlassende und der weiterbehandelnde Arzt die Indikation einer PPI-(Dauer)-Medikation kritisch prüfen.

### Fazit für die Praxis

Durch ein strukturiertes Vorgehen, dass die bestehenden Indikationen zur Behandlung mit PPI beachtet, ist in vielen Fällen eine Dosisreduktion und auch eine Been-

digung einer PPI Medikation ohne Schaden für den Patienten möglich.

#### Literatur

- 1 Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin: Springer-Verlag, 2018.
- 2 Farrell B, Pottie K, Thompson W et al.: Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2017; 63: 354-364.
- 3 Vaezi MF, Yang YX, Howden CW: Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology* 2017; 153: 35-48.
- 4 Krag M, Marker S, Perner A et al.: Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU. *N Engl J Med* 2018; 379: 2199-2208.
- 5 Barkun A, Bardou M: Proton-pump inhibitor prophylaxis in the ICU – benefits worth the risks? *N Engl J Med* 2018; 379: 2263-2264.
- 6 Koop H, Fuchs KH, Labenz J et al.: S2k-Leitlinie: Gastroösophageale Refluxkrankheit unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol* 2014; 52: 1299-1346.
- 7 Madisch A, Andresen V, Enck P et al.: The diagnosis and treatment of functional dyspepsia. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 222-232.
- 8 Fischbach W, Malfertheiner P, Lynen Jansen P et al.: S2k-Leitlinie *Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit. *Z Gastroenterol* 2016; 54: 327-363.

#### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Dr. med. Ulrich Rosien, Hamburg  
u.rosien@ik-h.de

Dieser Artikel wurde am 17. Juli 2019 vorab online veröffentlicht.



## Therapie aktuell

# Parenterale Ernährung

## Parenteral nutrition

### Zusammenfassung

Wenn der Makro- und Mikronährstoffbedarf eines Patienten nicht durch eine orale oder enterale Ernährung über gastrointestinale Sonden gedeckt werden kann, besteht die Indikation zur intravenösen („parenteralen“) Ernährung. Ein großer Teil der Patienten kann durch industriell vorproduzierte Dreikammerbeutel versorgt werden, bei hohen Volumen- und Elektrolytverlusten ist eine individuell auf den jeweiligen Bedarf des Patienten zusammengesetzte Ernährungslösung erforderlich. Durch Anlage von dauerhaft implantierten Kathetersystemen (z. B. Port oder Hickman-Katheter) können die Patienten auch im häuslichen Umfeld versorgt werden. Metabolische Komplikationen der parenteralen Ernährung können durch laborchemische Kontrollen, Einhalten der Grenzwerte und Anpassung der Substratzufuhr weitestgehend vermieden werden. Hauptkomplikation der parenteralen Ernährungstherapie ist die mikrobielle Besiedlung des Katheters; bei Auftreten der typischen Infektzeichen muss die Infusion sofort unterbrochen und der Patient in einer Klinikambulanz vorgestellt werden. Um unnötige Komplikationen der künstlichen Ernährungstherapie zu vermeiden, soll die Erstellung und Anpassung der jeweiligen Infusionsregime und die Überwachung und Koordination dieser Therapie spezialisierten Zentren vorbehalten sein.

Zech, U.

### Abstract

When a patient's demand of macro and micro nutrients cannot be covered by regular oral or enteral nutrition, intravenous ("parenteral") nutrition is indicated. Most patients can be supplied sufficiently by using industrially pre-produced 3-compartment bags. If they suffer from extensive fluid and electrolyte losses however, the composition of the nutrient solution needs to be adapted to the individual needs of the patient. By implanting a long-lasting catheter system (e. g. Port or Hickman Catheter) patients can be cared for at home. Specialised centres should supervise and coordinate the production and customisation of the infusion regime.

### Indikation für die parenterale Ernährungstherapie

Wenn der aktuelle Nährstoffbedarf eines Patienten wegen relevanter Störungen des Transportes oder der Absorptionskapazität des Dünndarmes nicht über den Magen-Darm-Trakt gedeckt werden kann, besteht die Indikation zur künstlichen parenteralen Ernährung, bei der die Makro- und Mikronährstoffe intravenös unter Umgehung des Magen-Darm-Traktes verabreicht werden (1). Die Indikation für die parenterale Ernährung besteht also beispielsweise nach Traumata, Diskontinuitätsresektionen im Verdauungstrakt, ausgedehnten Dünndarmresektionen (Kurzdarmsyndrom), beispielsweise bei Morbus Crohn, massiven Diarrhoen bzw. hohen Stomaverlusten, aber auch bei onkologischen Erkrankungen und seltenen funktionellen Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, wie der therapie-refraktären Sprue oder der chronischen intestinalen Pseudoobstruktion.

### Kontraindikationen

Eine Kontraindikation für die parenterale Ernährung liegt vor, wenn eine **bedarfsdeckende** enterale Ernährung möglich ist, in der Akutphase einer Erkrankung, also innerhalb von

12–24 Stunden nach Operation oder Trauma, bei Schockzustand jeglicher Genese, bei Hypoxie ( $pO_2 < 50$  mmHg, ) bei schwerer Azidose ( $pH < 7,2$ ;  $pCO_2 > 80$  mmHg) und Serum Laktat  $> 3-4$  mmol.

Bei den meisten Langzeit-parenteral ernährten Patienten liegt eine **maligne Erkrankung** oder ein **Kurzdarmsyndrom** mit **chronischem Darmversagen** vor.

### Parenterale Ernährung bei onkologischen Erkrankungen

Die Indikation für eine parenterale Ernährung bei Tumorpatienten unterscheidet sich grundsätzlich nicht von der bei anderen Erkrankungen. Vergleichsweise häufig ist die Inappetenz im Rahmen des inflammatorisch veränderten Stoffwechsels (Tumorkachexie) sehr ausgeprägt, sodass die orale Nährstoffzufuhr nicht ausreicht und eine supplementierende künstliche Ernährung erforderlich ist.

Da bei unheilbar kranken Tumorpatienten die Überlebenszeit durch eine Unterernährung stärker eingeschränkt sein kann als durch die Grunderkrankung, besteht auch in **Palliativ-situationen** die Indikation zur parenteralen Ernährung, sofern der Nährstoffbedarf oral bzw. enteral nicht gedeckt werden kann und die Ernährungstherapie den Allgemeinzustand oder die Lebensqualität stabilisieren oder verbessern kann (2). Voraussetzung ist **immer** die Einwilligung des Patienten (oder dessen gesetzlichen Vertreters). Vor allem während der Verabreichung von aggressiven palliativen Chemo- und Strahlentherapien ist ein adäquates Ernährungskonzept unverzichtbar (3).

Der Beginn des Sterbeprozesses ist nicht eindeutig objektivierbar; die Entscheidung zur Fortsetzung oder Beendigung der Ernährungstherapie sollte in dieser Situation unter sorgfältiger Abwägung der möglichen Nutzen und Risiken gemeinsam mit dem Patienten, seinen Angehörigen, dem betreuenden Arzt und den Pflegekräften getroffen werden (4).

### Das Kurzdarmsyndrom und chronisches Darmversagen

Das Kurzdarmsyndrom ist mit einer Häufigkeit von 34 Fällen pro 1 Mio. Einwohnern (5) eine seltene Erkrankung. Ursache ist die operative Entfernung bzw. der funktionelle Verlust von mehr als 50 % der Dünndarmlänge, beispielsweise durch arterielle oder venöse Gefäßverschlüsse, Volvulus (v. a. im Kindes- und Jugendalter), Traumata, abdominelle Tumorerkrankungen, Stenosen (z. B. bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen) oder der funktionelle Ausfall von entsprechenden Dünndarmabschnitten durch Entzündungen oder Vernarbungen, z. B. bei Strahlenenteritis nach Radiatio (6).

Da die Nährstoffresorption nicht in allen Darmabschnitten in gleicher Weise erfolgt, hängen die Symptome und Folgeerscheinungen von Länge und Art des (funktionell) fehlenden Darmabschnittes ab. Die Resorptionsfähigkeit des Dickdarms ist mit 2, maximal 6 l/d beschränkt (im gesunden Dünndarm bis 20 l/d). Trotzdem ist ein erhaltener Dickdarm für den Langzeitverlauf bei Kurzdarmsyndrom von wesentlicher Bedeutung.

Typische Symptome und Komplikationen des Kurzdarmsyndroms sind insbesondere in der **hypersekretorischen Frühphase** massive Durchfälle bzw. hohe Stomaverluste mit teilweise extrem hohen Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten und prärenalem Nierenversagen, Fettstühle, Gewichtsverlust, Mikronährstoffmangel, Laktoseintoleranz, Bildung von Nieren- und Gallensteinen und Osteoporose.

Eine oft empfohlene Steigerung der Trinkmenge – insbesondere die Gabe von hypo- oder hypertonen Getränken – führt zu einer Beschleunigung der Darmpassage und damit zu einer Verstärkung der Durchfälle und einer Erhöhung der Volumenverluste. Sinnvoll sind hier die **Gabe von isotonen Getränken** und – was zunächst paradox klingt – eine **Beschränkung der Trinkmenge, beispielsweise auf 1000–1500 ml**. Der hohe Volumen- und Elektrolytbedarf muss überwiegend **parenteral** ausgeglichen werden.

Durch adäquate intravenöse Ernährungstherapie und Volumensubstitution sind die genannten Komplikationen weitestgehend vermeidbar.

Im Verlauf der Erkrankung kommt es bei adäquater enteraler und parenteraler Ernährungs- und medikamentöser Therapie oft zu einer Adaptation des Restdünndarms mit deutlich verbesserter Resorptionskapazität und verringerten Verlusten. Aus diesem Grund muss die parenterale Ernährungs- und Volumentherapie engmaschig überwacht und immer wieder angepasst werden. Das Erstellen der jeweiligen Infusionsregime und die Überwachung und Anpassung der Therapie soll durch spezialisierte **ernährungsmedizinisch geleitete Zentren** erfolgen, da sowohl eine Über- als auch eine Unterversorgung des Patienten zu dauerhaften Schäden und Komplikationen führen kann. Regelmäßige Laborkontrollen sind unverzichtbar und müssen vor allem zu Beginn der Therapie und bei Patienten mit hohen Verlusten oder Begleiterkrankungen, wie beispielsweise Niereninsuffizienz, engmaschig erfolgen.

In der **Stabilisationsphase**, die nach ein bis zwei Jahren erreicht ist, sind die Adaptationsvorgänge abgeschlossen und die parenterale Ernährungstherapie kann in Abhängigkeit von der anatomischen Situation weiter reduziert oder sogar abgesetzt werden. Eine Überwachung des Mikronährstoffstatus und der Knochendichte ist aber weiterhin notwendig, da trotz jetzt ausreichender Resorption der Makronährstoffe ein Mangel an Mikronährstoffen vorliegen kann.

Bei einer Restdünndarmlänge von weniger als 50 cm und Zustand nach Kolektomie besteht die Notwendigkeit der **lebenslangen parenteralen Ernährung**. Generell spricht man von **chronischem Darmversagen**, wenn dauerhaft eine ergänzende parenterale Ernährungs- und/oder intravenöse Volumentherapie erforderlich ist.

### Wahl des geeigneten Zuganges

Für eine langfristige parenterale Ernährungstherapie sind sowohl subkutan tunnelierte Katheter (Hickman/Groshong-Katheter, Broviac-Katheter) als auch implantierte Dauerkatheter (Portsysteme) geeignet.

Sofern bei dem Patienten bereits ein Port liegt, soll dieser selbstverständlich für die parenterale Ernährungstherapie genutzt werden.

Die Möglichkeit, Patienten im häuslichen Umfeld parenteral zu ernähren, bedeutet für diese einen erheblichen Gewinn an Lebensqualität. Allerdings erfordert die Organisation und Überwachung dieser aufwändigen Therapiemaßnahme eine gute Koordination aller Beteiligten (ernährungsmedizinisches Zentrum, Hausarzt, Pflegedienst, Pharmazeut und Home-Care-Provider) (7) und strengste Einhaltung evidenzbasierter Pflegestandards und Hygienevorschriften. Üblicherweise werden die Patienten von sogenannten Home-Care-Providern betreut, die ihrerseits die jeweiligen Pflegedienste im Umgang mit den

zentralen Kathetern schulen und die Einhaltung der entsprechenden Vorschriften durch regelmäßige Besuche überwachen. Bei diesen Besuchen sollte ein Protokoll erstellt werden, das dem betreuenden Zentrum zugeleitet wird.

Wenn gewünscht, kann das An- und Abhängen der Infusionen auch vom Patienten selbst oder seinen Angehörigen nach sorgfältiger Schulung durch die Mitarbeiter des jeweiligen Home-Care-Unternehmens oder des betreuenden Arztes übernommen werden. Vor allem für Patienten, die zum Teil lebenslänglich auf diese Therapieform angewiesen sind, ist die zeitliche Unabhängigkeit vom Pflegedienst ein erheblicher Zugewinn an Lebensqualität.

### Durchführung der parenteralen Ernährung

Die Berechnung des Infusionsregimes erfolgt unter Berücksichtigung des aktuellen Gewichtes, der aktuellen Laborwerte, der sonstigen oralen oder enteralen Ernährungszufuhr und eventueller Verluste durch Erbrechen, Ablaufsonden, ausgedehnte Wunden oder über Stomata.

Für den stoffwechselstabilen Patienten liegt der Kalorienbedarf bei etwa 25–35 kcal/kg Körpergewicht/Tag (siehe Tabelle 1); bei Wassereinlagerungen und/oder Aszites ist das geschätzte Ödemgewicht abzuziehen; für übergewichtige und adipöse Patienten wird das auf die Größe bezogene Normalgewicht (BMI 25 kg/m<sup>2</sup>) als Berechnungsgrundlage herangezogen, wobei dann insbesondere auf eine ausreichend hohe Eiweißzufuhr (mindestens 1,5 g/kg berechnetes Normalgewicht/Tag) zu achten ist. Für unter- oder normalgewichtige Patienten (BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>) gilt das aktuelle Ist-Gewicht als Bezugsgröße, wobei bei stoffwechselstabilen Patienten zunächst für ein bis zwei Tage mit etwa der Hälfte des berechneten Nährstoffbedarfes begonnen wird. Bis zum Erreichen des gewünschten Gewichtes soll eine Anpassung der Kalorienzufuhr bei Gewichtszunahme erfolgen.

**Tabelle 1: Nährstoffbedarf des stoffwechselstabilen Patienten**

|                      |  |
|----------------------|--|
| <b>Energiezufuhr</b> | 25–35 kcal/kg KG/Tag<br>(gesamt = enteral + parenteral + oral)                               |
| <b>Glukose</b>       | 2–3,5 g/kg KG/Tag (max. 4 g/kg KG/Tag)   |
| <b>Fett</b>          | 0,7–1,5 g/kg KG/Tag (max. 2 g/kg KG/Tag)   |
| <b>Aminosäuren</b>   | 0,8–1,5 g/kg KG/Tag  |
| <b>Flüssigkeit</b>   | 35–40 ml/kg KG/Tag (bei Verlusten entsprechend mehr;<br>Cave: Nieren- oder Herzinsuffizienz) |

Die Infusionsgeschwindigkeit liegt bei maximal 0,25 g Glukose/kg Körpergewicht/Stunde beziehungsweise bei max. 0,125 g Fett/kg Körpergewicht/Stunde. Diese Grenzwerte für die Infusionsgeschwindigkeit dürfen nicht überschritten werden, da sonst schwere metabolische Entgleisungen drohen. Eine Verlängerung der Infusionszeit ist aber möglich und besonders zu Beginn der intravenösen Ernährungstherapie zu empfehlen (z. B. Halbierung der Infusionsgeschwindigkeit und Substratzufuhr und Erreichen der Zielzufuhr im Verlauf von zwei bis drei Tagen). Um eine gleichmäßige Zufuhr aller Nährstoffe zu gewährleisten, ist der Einsatz von Infusionspumpen sinnvoll.

**Stoffwechsellinstabile** Patienten müssen stationär behandelt und überwacht werden, hier sind engmaschige klinische und laborchemische Kontrollen und eine entsprechende Anpassung der Infusionsregime unverzichtbar.

### Auswahl der Infusionsbeutel

Ein Großteil der Patienten kann über industriell vorgefertigte „Dreikammerbeutel“, die es in unterschiedlichen Volumina und Zusammensetzungen für peripher- und zentralvenöse Applikation gibt, versorgt werden. Die für die peripher-venöse Zufuhr geeigneten Dreikammerbeutel dürfen selbstverständlich auch zentralvenös verabreicht werden (Umgekehrt gilt dies aber nicht!); bei gestörter Glukoseutilisation sind diese Beutel wegen des geringeren Glukosegehaltes gut geeignet. Die industriell vorgefertigten Beutel enthalten neben den Makronährstoffen (Aminosäuren, Glukose, Fette) auch den Basisbedarf an Elektrolyten (Natrium, Kalium, Kalzium, Magnesium, Phosphat, teilweise auch Zink), der jedoch bei erhöhtem Elektrolytbedarf, beispielsweise bei Erbrechen, Diarrhoen oder hohen Stomaverlusten **nicht** ausreicht. In dieser Situation müssen, wie auch bei terminaler Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit, individuell nach der jeweiligen Stoffwechselsituation des betroffenen Patienten zusammengestellte Infusionsregime verabreicht werden. Die Einleitung und Überwachung der parenteralen Ernährungstherapie sollte bei diesen komplexen Patienten spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben. Mittlerweile ist eine solche ambulante Versorgung in Deutschland flächendeckend möglich.

Die Zugabe von Vitaminen und Spurenelementen erfolgt jeweils kurz vor Verabreichung der Infusion; diese Substanzen können nicht früher zugemischt werden, da sie nach Zugabe zur Infusionslösung chemisch nur über einen begrenzten Zeitraum von 24 Stunden stabil sind.

### Überwachung der parenteralen Ernährungstherapie

Jede künstliche Ernährung, insbesondere die parenterale Ernährung bedarf einer regelmäßigen klinischen Überwachung und Kontrolle. Dabei ist zu beachten, dass der Patient nur so viel Substrat erhalten darf, wie er auch verstoffwechseln kann. Werden die Grenzwerte für die Substratverwertung überschritten (siehe Tabelle 2), muss die entsprechende Substratmenge reduziert werden, auch wenn dadurch der rechnerisch ermittelte Nährstoffbedarf nicht gedeckt werden kann.

**Tabelle 2: Grenzwerte für die Substratverwertung**

|                      |   |
|----------------------|---|
| <b>Blutglukose*</b>  | < 180 mg/dl   |
| <b>Triglyceride*</b> | wenn > 400 mg/dl → Fettzufuhr reduzieren  |
| <b>Harnstoff</b>     | bei Anstieg um 30 mg/dl → Aminosäurezufuhr reduzieren<br>(bei Niereninsuffizienz ist dieses Kriterium nicht verwertbar) |

\*unter laufender Infusion

Darüber hinaus sollten folgende Laborparameter zu Beginn der parenteralen Ernährungstherapie mindestens wöchentlich (bei stoffwechselstabilen Patienten) kontrolliert werden: Blutbild, Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium, Magnesium, Phosphat), Glukose, Triglyceride, Protein, Albumin, Kreatinin, Harnstoff, Transaminasen, eventuell Bilirubin, CRP).

Bei unkompliziertem Verlauf können die Kontrollintervalle auf maximal drei Monate verlängert werden (7). Die Multivitamin- und Mineralstoffpräparate, die der Ernährungslösung täglich zugespritzt werden, enthalten nicht alle Mikronährstoffe in ausreichender Menge, so ist häufig eine ergänzende Zufuhr von Vitamin D, bei Kurzdarmpatienten auch i.m. (z. B. 100000 IE i.m. alle drei Monate) und Eisen (i.v.) erforderlich. Medikamente dürfen keinesfalls zu den Nährlösungen zugespritzt werden; Elektrolyte nur nach Freigabe durch die Herstellerfirma oder nach Stabilitätsprüfung durch den Pharmazeuten.

### Komplikationen der parenteralen Ernährungstherapie

Im Rahmen der parenteralen Ernährungstherapie können unterschiedliche Komplikationen auftreten: metabolische Komplikationen wie Hyperglykämie, Hypertriglyzeridämie und die gefürchtete IFALD (intestinal failure-associated liver disease) sollten durch klinische und laborchemische Überwachung und durch Einhalten der Grenzwerte für Substratzufuhr (siehe Tabelle 1), und Infusionsgeschwindigkeit sowie die Beachtung der metabolischen Toleranz (siehe Tabelle 2) weitestgehend vermeidbar sein.

Mechanische Komplikationen des Zugangs (Okklusion des Katheters, Paravasat oder Perforation des Katheters) treten bei sachgerechtem Umgang nur selten auf. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass ein Verblocken des Katheters mit Heparin keine Vorteile hat, sondern ein erhöhtes Risiko für heparininduzierte Thrombozytopenie, Osteoporose und Inkompatibilitäten mit sich bringt (7). Nach Abschluss der Infusion sollte der zentrale Zugang mit physiologischer Kochsalzlösung gespült und geblockt werden. Bei Hochrisikopatienten und gehäuften Katheterinfekten kann eine Katheterblockade mit Taurolidin indiziert sein (8).

Hauptkomplikation der parenteralen Ernährungstherapie stellt die mikrobielle Besiedelung des Katheters dar (7). Um dieses Risiko zu minimieren, ist auf Einhalten der Hygienevorschriften strengstens zu achten, Blutentnahmen über den Katheter sollten, wenn irgend möglich, vermieden und die Anzahl an Manipulationen am Katheter auf das absolute Minimum beschränkt werden. Über die **Anzeichen eines Katheterinfektes** (Temperaturanstieg und Schüttelfrost nach Anhängen der Infusion) sollten sowohl der Patient als auch dessen Angehörige und die betreuenden Pflegekräfte bereits zu Beginn der häuslichen parenteralen Ernährungstherapie aufgeklärt werden. Bei Auftreten der genannten Symptome muss die Infusion sofort unterbrochen und der Patient in einer Klinikambulanz vorgestellt werden.

### Fazit für die Praxis

Bei strenger Indikationsstellung ist die parenterale Ernährungstherapie eine etablierte Therapieform, um die Makro- und Mikronährstoffzufuhr zu gewährleisten, wenn diese durch orale oder enterale Ernährung nicht mehr ausreichen möglich ist. Die Verabreichung von industriell vorproduzierten bzw. individuell nach den Erfordernissen eines Patienten zusammengestellten

All-in-One-Lösungen erlaubt eine sichere und effektive Ernährungstherapie auch im häuslichen Umfeld des Patienten. Die Einleitung, Organisation und Überwachung dieser komplexen Therapie soll durch ein erfahrenes und interdisziplinär aufgestelltes Ernährungsteam erfolgen.

## Literatur

- 1 Wanten G, Calder PC, Forbes A: Managing adult patients who need home parenteral nutrition. *BMJ* 2011; 342: d1447.
- 2 Arends J, Bertz H, Bischoff SC et al.: S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der DGHO, ASORS und der AKE: Klinische Ernährung in der Onkologie. *Aktuel Ernährungsmed* 2015; 40: e1-e74.
- 3 Löser C: Ernährung am Lebensende-Palliativmedizin. In: Löser, C (Hrsg.): *Unter- und Mangelernährung*. 1. Aufl., Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2011; 341-353.
- 4 Oehmichen F, Ballmer PE, Druml C et al.: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM): Ethische und rechtliche Gesichtspunkte der Künstlichen Ernährung; *Aktuel Ernährungsmed* 2013; 38: 112-117.
- 5 von Websky MM, Liermann U, Buchholz BM et al.: Das Kurzdarmsyndrom in Deutschland. *Chirurg* 2014, 85; 433-439.
- 6 Lamprecht, G., Pape UF, Witte M et al.: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der AKE, der GESKES und der DGVS: Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 3) – Chronisches Darmversagen. *Aktuel Ernährungsmed* 2014; 39: e57-e71.
- 7 Bischoff SC, Arends J, Dörje F et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES und der AKE: Künstliche Ernährung im ambulanten Bereich. *Aktuel Ernährungsmed* 2013; 38: 102-154.
- 8 Aeberhard C, Mühlebach S: Parenterale Ernährung – Grundlagen und Durchführung. *Aktuel Ernährungsmed* 2017; 42: 53-76.

## Interessenkonflikte

Die Autorin hat die Firma Shire zu den Themen chronisches Darmversagen und Kurzdarmsyndrom beraten (2015–2016). Für Vortragstätigkeiten (NPS-Pharma, B. Braun, GHD) und Tätigkeiten im Advisory Board (Baxter, Shire) erhielt sie die Reisekosten und Kongressgebühren (NPS-Pharma).

Dr. med. Ulrike Zech, Heidelberg  
ulrike.zech@med.uni-heidelberg.de

Dieser Artikel wurde am 17. April 2019 vorab online veröffentlicht.

## Vorläufige Bewertung der epidemiologischen Befunde bei inkretinbasierten Arzneimitteln (DPP-4-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptor-Agonisten)

Gundert-Remy, U.

In einer Ende 2018 erschienenen Veröffentlichung (1) wurde aus einer Kohortenstudie abgeleitet, dass Cholangiokarzinome (Neoplasien der Gallengänge) mit der Einnahme von inkretinbasierten Arzneimitteln assoziiert seien. Inkretinbasierte Arzneimittel können als Zweit- oder Drittlinienbehandlung bei Diabetes mellitus Typ 2 eine Therapieoption sein.

In der genannten Kohortenstudie wurden 12.416 Patienten unter DPP-4-Inhibitoren und 2865 unter GLP-1-Agonisten über eine mediane Beobachtungszeit von 1,9 Jahre (maximal 10,1 Jahre) beobachtet. Bei Patienten, die mit DPP-4-Inhibitoren behandelt wurden, ergab sich zwar ein um 77 % erhöhtes Risiko für die Diagnose Cholangiokarzinom (adjustierte Hazard Ratio: 1,77; 95 % Konfidenzintervall [95 % CI] [1,04–3,01]), die untere Grenze des Konfidenzintervalls liegt jedoch nur wenig über 1. Patienten unter Behandlung mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten hatten eine adjustierte Hazard Ratio von 1,97, mit einem weiten 95 % Konfidenzintervall, dessen untere Grenze unter 1 lag (0,83–4,66).

Diese Befunde wurden in den für die Bewertung von Nebenwirkungen verantwortlichen Gremien der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft aktuell diskutiert.

### Wie kann aus derzeitiger Sicht das Risiko beurteilt werden?

Auf Grundlage des aktuellen Standes der Erkenntnisse ist die Beurteilung eines kausalen Zusammenhangs wegen der weiten Konfidenzintervalle (bei DPP-4-Inhibitoren knapp über 1 bei, GLP-1-Rezeptor-Agonisten sogar unter 1) sehr unsicher; wegen der geringen mittleren Beobachtungszeit von 1,9 Jahren ist die Möglichkeit eines Zusammenhangs nicht sehr wahrscheinlich; er kann aber auch nicht ausgeschlossen werden. Eine mögliche biologische Erklärung für das Auftreten von Cholangiokarzinomen wird in einer die Proliferation anregenden Wirkung der inkretinbasierten Arzneimittel gesehen. Eine das Erbgut schädigende Wirkung kann ausgeschlossen werden. Zusammenfassend ist die Risikoerhöhung für den einzelnen Patienten als gering einzustufen.

Weitere Studien sind erforderlich, um den möglichen Zusammenhang zwischen dem Einsatz von inkretinbasierten Arzneimitteln und dem Auftreten von Cholangiokarzinomen zu untersuchen und zu bewerten.

### Literatur

- 1 Abrahami D, Douros A, Yin H et al.: Incretinbased drugs and risk of cholangiocarcinoma among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. BMJ 2018; 363: k4880.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

Prof. Dr. med. Ursula Gundert-Remy, Berlin  
avp@akdae.de

Dieser Artikel wurde am 29. April 2019 vorab online veröffentlicht.



## Bluthochdruck: Immer niedriger – immer besser für die Patienten?

Zieschang, M.

Ein aktueller Kommentar von Haase et al. im British Medical Journal (1) beschäftigt sich mit dieser Frage. Das NICE (National Institute for Health and Care Excellence) hat einen Entwurf für eine Aktualisierung seiner Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Bluthochdrucks bei Erwachsenen vorgelegt (2). In diesem Update wird vorgeschlagen, Patienten mit einer Hypertonie Grad I (140–149/90–99 mmHg) bereits dann – auch medikamentös – zu behandeln, wenn ihr kardiovaskuläres 10-Jahres-Risiko über 10 % beträgt und nicht wie bisher über 20 %. Dadurch würde die Behandlungsindikation erheblich erweitert. Dies entspricht ganz der zunehmenden Tendenz der modernen Medizin, neue behandlungsbedürftige Krankheiten zu erkennen oder bestehende Behandlungsindikationen auszuweiten.

2017 hat eine internationale Arbeitsgruppe Kriterien erarbeitet, die insbesondere letzteres rechtfertigen können, und diese in einer Checkliste zusammengefasst (3). Das Ziel war die Vermeidung von Überdiagnosen. Wird diese Checkliste (siehe unten) angewandt, sieht das geplante Update der NICE-Leitlinie zur Hypertoniebehandlung schlecht aus:

- Nur ein Punkt dieser Checkliste wurde hinreichend erfüllt: Definition der Unterschiede zwischen neuer und alter Leitlinie.
- Ein Punkt wurde nicht ausreichend gewürdigt: die Gründe für die Änderung.
- Nur zwei mögliche Nachteile einer niedrigeren Blutdruckeinstellung wurden genannt: Verletzungen durch Stürze und akutes Nierenversagen. Psychische Probleme der Patienten mit der Diagnose wurden gar nicht berücksichtigt ebenso wenig wie Hypotonie, Synkopen und Elektrolytstörungen.
- Wünsche und Werte der Patienten werden nicht genügend gewürdigt. Diese sollen zwar beim Patienten erfragt werden, aber wie soll das geschehen? Welchen Einfluss sollen sie dann auf die Behandlung haben?
- Warum wurde die Grenze bei 10 % kardiovaskuläres Risiko gesetzt?

### Checkliste zur Änderung von Krankheitsdefinitionen (nach (3))

1. Was genau ist der Unterschied zwischen der neuen und der alten Definition?
2. Zahl der betroffenen Personen, wie verändert Inzidenz und Prävalenz?
3. Was war der Grund für die Änderung der Krankheitsdefinition?
4. Kann die neue Definition ausreichend genau und reproduzierbar klinisch wichtige Endpunkte vorhersagen?
5. Ist die neue Definition ausreichend genau und reproduzierbar?
6. Vorteile der neuen Definition. Bestimmung nach definierten Methoden (z. B. GRADE (4))
7. Nachteile der neuen Definition.
8. Abwägen der Vor- und Nachteile für den Patienten, aber auch für das Gesundheitssystem.

## Fazit für die Praxis

Es gibt keine strikte Grenze zwischen zu niedrigem, normalem oder zu hohem Blutdruck. Vielmehr ist der Blutdruck ein Kontinuum, das zusammen mit anderen Risikofaktoren das kardiovaskuläre Risiko bestimmt.

Warum eine Erweiterung der Indikation zur Behandlung des Bluthochdrucks erfolgen sollte, wird nach Ansicht der Autoren des Kommentars im BMJ nicht schlüssig belegt.

### Literatur

- 1 Haase CB, Gyuricza JV, Brodersen J: New hypertension guidance risks overdiagnosis and overtreatment. *BMJ* 2019; 365: 1657.
- 2 National Institute for Health and Care Excellence. Guideline hypertension in adults: diagnosis and management: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-NG10054/documents/draft-guideline> (letzter Zugriff: 24. Juni 2019). Draft for consultation, March 2019.
- 3 Doust J, Vandvik PO, Qaseem A et al.: Guidance for modifying the definition of diseases: a checklist. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 1020-1025.
- 4 Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al: GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-926.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt  
mzieschang@me.com

Dieser Artikel wurde am 1. Juli 2019 vorab online veröffentlicht.

# Therapie mit peroralen Antibiotika bei Störungen der Nierenfunktion

## Oral antibiotic therapy in renal failure

### Zusammenfassung

Eine antiinfektive Therapie bei chronischer Niereninsuffizienz stellt Ärzte in der Praxis oft vor eine Herausforderung. Dieser Artikel soll daher eine Übersicht über gängige Prinzipien zur Risikoeinschätzung und Dosisanpassung von peroralen Antibiotika bei gestörter Nierenfunktion geben. Direkt nephrotoxische Medikamente sind von denen mit anderen unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Bezug auf die Nieren zu unterscheiden.

### Abstract

Dose adjustment of anti-infective medication to renal function is a common problem in clinical practice. This review is supposed to give a short overview about risks and dose adjustment of oral antibiotics for patients with impaired kidney function. Direct nephrotoxic effects should be distinguished from other adverse events affecting the kidneys.

Zieschang, S.  
Czock, D.  
Zeier, M.  
Sommerer, C.

Eine Verordnung von Antibiotika bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung stellt den niedergelassenen Arzt immer wieder vor eine Herausforderung. Auf Grund der hohen Prävalenz von klinisch relevanten Funktionseinschränkungen (1) ist es für jeden praktizierenden Arzt von Vorteil, die Dosierung von gängigen Antiinfektiva bei Niereninsuffizienz zu kennen. In diesem Artikel soll eine Zusammenfassung über die Dosierung der wichtigsten peroralen Antibiotikaklassen bei den verschiedenen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz gegeben werden.

Die meisten Dosierungsempfehlungen für Niereninsuffizienz gelten für die Kreatinin-Clearance (CrCl) berechnet mit der Cockcroft-Gault-Formel (2). Diese Formel hat den Vorteil, dass das Körpergewicht des Patienten in die Berechnung miteinbezogen wird und damit eine Schätzung in ml/min erfolgt. Von KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) wird seit 2011 die Nutzung der weit verbreiteten MDRD- oder CKD-EPI-Formeln zur Schätzung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) empfohlen, da die Ergebnisse meist besser mit der tatsächlichen GFR übereinstimmen (3); allerdings sind diese Werte auf eine durchschnittliche Körperoberfläche von  $1,73\text{m}^2$  normalisiert (Einheit ml/min/ $1,73\text{m}^2$ ). Dies ist zur Diagnose einer chronischen Nierenerkrankung sinnvoll („kleine Menschen haben kleine Nieren“), theoretische Argumente sprechen aber dafür, einen absoluten Wert in ml/min für die Arzneimitteldosierung zu verwenden. Die Überlegenheit einer dieser Berechnungsmethoden in Bezug auf Medikamentendosierung konnte jedoch bisher nicht nachgewiesen werden (3). Die Ergebnisse der eGFR nach MDRD- oder CKD-EPI-Formel stehen jedoch meistens automatisch durch das Labor bereit und müssen nicht noch selbst berechnet werden. Im Grenzfall sollte eine Recherche bezüglich der Formel für die Zulassung des Medikaments (siehe Fachinformation) sowie eine klinische Abwägung erfolgen. Im akuten Nierenversagen gilt größere Vorsicht, da es zu starken Schwankungen der glomerulären Filtrationsrate kommen kann und eine Berechnung mit den genannten Formeln nicht zuverlässig ist (da sich das Serum-Kreatinin nicht im

„Steady-State“ befindet). Des Weiteren ist zu beachten, dass das Serum-Kreatinin nicht immer die reale Nierenfunktion widerspiegelt. So liegt eine leichte Nierenfunktionseinschränkung oft noch im „kreatininblinden“ Bereich (4). Anurische Patienten haben natürlich (trotz rechnerisch meist höher geschätzter GFR) effektiv eine GFR von 0 ml/min.

Generell sollten bei Nierenfunktionseinschränkung Substanzen ohne Nephrotoxizität sowie mit großer therapeutischer Breite gewählt werden. Natürlich ist dies, nicht zuletzt wegen steigender Resistenzentwicklungen, nicht immer möglich (5). Liegt ein Antibiotogramm vor, ist selbstverständlich die Therapie mit dem stärksten Nutzen in Abwägung mit dem nierenschädigenden Potenzial sowie der geeigneten Dosis auszuwählen. Es sollte auch bedacht werden, dass mögliche Nebenwirkungen durch Überdosierung sowie Nephrotoxizität der Gefahr der Unterdosierung bei zu ausgeprägter Dosisanpassung gegenüberstehen. Im ambulanten Bereich hat dies zwar meist nicht die gleichen Konsequenzen wie zum Beispiel bei Patienten im septischen Schock, sollte jedoch trotzdem nicht außer Acht gelassen werden. Bei schwer kranken Patienten sollte man die antiinfektive Therapie eher im oberen Bereich der möglichen Dosierung verabreichen. Ist der Patient dialysepflichtig, sollten Antibiotika gewählt werden, für die es Daten bezüglich der Elimination an Hämo- bzw. Peritonealdialyse gibt.

Besondere Vorsicht ist bei potenziell nephrotoxischen Medikamenten geboten, wie zum Beispiel Aminoglykosiden, um eine bestehende Nierenfunktionseinschränkung nicht noch weiter zu verschlechtern. Außerhalb der direkten Nephrotoxizität gibt es auch Medikamente, die eine Nierenschädigung über andere Mechanismen hervorrufen können (6). Die interstitielle Nephritis, nicht selten unter  $\beta$ -Lactamen beobachtet, kann eine Nierenfunktionsverschlechterung hervorrufen, die nicht durch direkt toxische, sondern allergisch bedingte Mechanismen hervorgerufen wird (7). Klassischerweise macht sich diese durch einen Anstieg der Retentionsparameter bemerkbar. Im Urin findet sich oft eine sterile Leukozyturie. Eosinophilie im Serum oder Urin sowie ein erhöhtes IgE können Hinweise auf eine interstitielle Nephritis sein. Beweisend ist letztendlich jedoch nur eine Nierenbiopsie. Gelegentlich wird diese unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) auch mit „Hautausschlag der Niere“ betitelt. Bei der Auswahl eines Antibiotikums wird jedoch nur die direkte Nephrotoxizität berücksichtigt.

Unabhängig von den nötigen Dosisanpassungen auf Grund der Pharmakokinetik sind auch andere UAW zu beachten, die bei Niereninsuffizienz besonders relevant sind. Patienten mit einer vorbekannten Nierenschädigung sind oft vulnerabler für solche Effekte. So ist zum Beispiel Vorsicht geboten bei Cotrimoxazol oder Trimethoprim, da diese Hyperkaliämien verursachen können. Die Wahrscheinlichkeit hierfür ist bei chronischer Niereninsuffizienz deutlich erhöht und ein entsprechendes Monitoring der Elektrolyte sollte durchgeführt werden.

Wird ein überwiegend renal eliminiertes Medikament bei Niereninsuffizienz gegeben, so verlängert sich die Halbwertszeit und bei regelmäßiger Anwendung erhöhen sich die Plasmaspiegel. Trotzdem sind Antibiotika, die überwiegend renal eliminiert werden, nicht automatisch kontraindiziert. Bei Vancomycin, aber auch bei Aminoglykosiden, sollten Talspiegelbestimmungen die Dosierung begleiten. Die „Loading dose“ sollte unabhängig von der Nierenfunktion immer gleich gewählt werden (Ausnahme: Aminoglykoside bei

hochgradiger Niereninsuffizienz). Die Erhaltungsdosis wird dann je nach Nierenfunktion auf Grund der verzögerten renalen Elimination oder auf Grund der gemessenen Konzentrationen angepasst. Wirken Antibiotika eher über einen konstanten Spiegel (relevanter Wirkparameter: Zeit in der die Konzentration oberhalb der minimalen Hemmkonzentration liegt), wie zum Beispiel  $\beta$ -Lactame, sollten die Dosierungsintervalle eher beibehalten und die Einzeldosis reduziert werden, um einen gleichbleibenden Plasmaspiegel zu gewährleisten. Wird die Wirkung eher durch Spitzenspiegel (zum Beispiel bei Gyrasehemmern oder Aminoglykosiden) bestimmt, empfiehlt sich eher eine Verlängerung des Intervalls zur nächsten Gabe bei normaler Einzeldosis (8).

Andere Antibiotika, wie zum Beispiel Ciprofloxacin oder Ceftriaxon, werden teils renal (ca. 50 %), teils hepatisch ausgeschieden bzw. metabolisiert (8). Hier wird eine Dosisanpassung erst bei weit fortgeschrittener Niereninsuffizienz empfohlen.

Im Folgenden wird eine Übersicht zu gängigen peroralen Antibiotika gegeben (Tabelle 1). Die Dosierungen beziehen sich auf maximal zulässige Mengen pro Tag (entsprechend der Fachinformation). Fett gedruckt sind Antibiotika, bei denen eine Dosisanpassung erforderlich sein kann. Die letztendliche Dosiswahl sollte auch immer unter Anbetracht der klinischen Schwere des Infektes erfolgen und kann deshalb im Einzelfall (bei sehr schweren Infekten) manchmal auch höher gewählt werden.

Generell sind bei allen unten genannten Antibiotika Arzneimittelinteraktionen möglich. Ebenfalls können fast alle dieser Medikamente interstitielle Nephritiden hervorrufen. Antibiotika, die dies besonders häufig tun, sind im Folgenden gekennzeichnet. Die absolute Häufigkeit ist jedoch gering.

**Tabelle 1: Übersicht über gängige perorale Antibiotika (Dosierungen: maximal zulässige Mengen pro Tag entsprechend der Fachinformation; fett: Antibiotika, bei denen eine Dosisanpassung erforderlich sein kann)**

| Penicilline   |                                   |       |   |                |
|---|-----------------------------------|-------|---|----------------|
| CrCl (ml/min)   | > 60                              | 30–59 | < 30  | Besonderheiten |
| UAW: interstitielle Nephritis   |                                   |       |   |                |
| Penicillin V  | 3 x 1,5 Mega*                     |       |   |                |
| <b>Amoxicillin</b>  | 3 x 500–1000 mg (max. 6000 mg/d)  |       | 2 x 500 mg;<br>< 10 ml/min: 1 x 500 mg                            |                |
| <b>Amoxicillin + Clavulansäure</b>  | 2–3 x 875/125 mg                  |       | 2 x 500/125 mg;<br>< 10 ml/min: 1 x 500 mg                        |                |
| <b>Ampicillin</b>   | 3–4 x 1000 mg<br>(max. 6000 mg/d) |       | < 30 ml/min:<br>max. 3000 mg/d;<br>< 20 ml/min:<br>max. 2000 mg/d |                |
| Pivmecillinam   | 3 x 200–400 mg                    |       |   |                |
| * Bei schweren Fällen bzw. bei minderempfindlichen Erregern oder ungünstig gelegenem Infektionsort kann die Tagesdosis auf das Doppelte und mehr gesteigert werden. |                                   |       |   |                |

| Makrolide   |  |                                      |  |  |
|---|--|--------------------------------------|--|--|
| CrCl (ml/min)   | > 60                                   | 30–59                                | < 30   | Besonderheiten                             |
| Arzneimittelinteraktionen (CYP3A4-Hemmung)*   |  |                                      |  |  |
| Erythromycin  | 3–4 x 500 mg (max. 4 g/d)              |                                      | Kreatinin > 2 mg/dl:<br>3 x 500 mg<br>(max. 2000 mg/d) | Arzneimittelinteraktion<br>++              |
| Azithromycin  | 1 x 500–1000 mg/d                      |                                      |  |  |
| Roxithromycin   | 1 x 300 mg                             |                                      |  |  |
| Clarithromycin  | 2 x 500 mg                             |                                      | 1–2 x 250 mg   | Arzneimittelinteraktion<br>++              |
| * insbesondere Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin  |  |                                      |  |  |
| Fluorchinolone  |  |                                      |  |  |
| CrCl (ml/min)   | > 60                                   | 30–59                                | < 30   | Besonderheiten                             |
| strenge Indikationsstellung (vermehrt Achillessehnenrupturen bei chronischer Niereninsuffizienz u. a.)* |  |                                      |  |  |
| Moxifloxacin  | 1 x 400 mg                             |                                      |  |  |
| Levofloxacin  | 1–2 x 500 mg                           | initial 500 mg,<br>dann 2 x 125 mg/d | initial 500 mg,<br>dann 1 x 125 mg/d                   |  |
| Ciprofloxacin   | 2 x 500–750 mg                         | 2 x 500 mg                           | 1 x 500 mg   | Nierenversagen,<br>Kristallurie, Hämaturie |
| * Anwendungsbeschränkung (siehe Rote-Hand Brief von 04/19)  |  |                                      |  |  |
| Cephalosporine  |  |                                      |  |  |
| CrCl (ml/min)   | > 60                                   | 30–59                                | < 30   | Besonderheiten                             |
| Cefaclor  | 3 x 250–1000 mg (bis zu 4 g/d möglich) |                                      |  |  |
| Cefuroxim axetil  | 2 x 250–500 mg                         |                                      | 1 x tgl.;<br>< 10 ml/min:<br>1 x alle 48 h             | bei schweren<br>Infektionen i.v. Therapie  |
| Cefixim   | 1 x 400 mg                             |                                      | < 20 ml/min:<br>1 x 200 mg                             |  |
| Cefpodoxim  | 2 x 100–200 mg                         | < 40 ml/min:<br>1 x tgl.             | < 10 ml/min:<br>1 x alle 48 h                          |  |
| Andere Klassen  |  |                                      |  |  |
| CrCl (ml/min)   | > 60                                   | 30–59                                | < 30   | Besonderheiten                             |
| Linezolid   | 2 x 600 mg                             |                                      |  |  |
| Doxycyclin  | 1 x 100–200 mg                         |                                      |  |  |
| Fosfomycin trometamol   | einmalig 3 g                           |                                      | < 20 ml/min:<br>kontraindiziert                        |  |
| Metronidazol  | 2–3 x 400/500 mg (max. 2000 mg/d)      |                                      |  |  |

| CrCl (ml/min)   | > 60                                      | 30–59                           | < 30  | Besonderheiten   |
|---|---|---------------------------------|---|--|
| <b>Nitrofurantoin</b>                                     | 2–3 x 100 mg                              | < 45 ml/min:<br>kontraindiziert |   | periphere Neuropathie<br>und pulmonale<br>Nebenwirkungen bei<br>Niereninsuffizienz<br>erhöht   |
| <b>Vancomycin</b>   | per os: 4 x 125–500 mg (keine Resorption) |                                 |   | p.o. nur Clostridien-<br>Enteritis;<br>i.v. Gabe nach Spiegel<br>(u. a. Nephrotoxizität)       |
| Clindamycin   | 2–3 x 600 mg                              |                                 |   |  |
| <b>Cotrimoxazol</b><br>(Trimethoprim/<br>Sulfamethoxazol) | 2(–3) x 960 mg                            | 2 x 960 mg                      | Dosishalbierung;<br>< 15 ml/min:<br>kontraindiziert   | Kreatinin-Anstieg (ohne<br>Nierenfunktionsverlust);<br>Hyperkaliämie bei<br>Niereninsuffizienz |
| <b>Trimethoprim</b>                                       | 2 x 150–200 mg                            | 2 x 150–200 mg                  | 15–25 ml/min:<br>2 x 200 mg (ab Tag 4: 2<br>x 100 mg);<br>10–14 ml/min:<br>2 x 100 mg;<br>< 10 ml/min:<br>kontraindiziert | Kreatinin-Anstieg (ohne<br>Nierenfunktionsverlust);<br>Hyperkaliämie bei<br>Niereninsuffizienz |

Die Autoren haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass alle Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Für die Richtigkeit, Vollständigkeit und Aktualität der Inhalte wird keine Gewähr übernommen. Generell ist bei einer Entscheidung für eine Arzneimittelgabe und Dosierung immer auch die klinische Situation des Patienten im Einzelfall zu berücksichtigen. Die Autoren übernehmen für eventuelle Nachteile oder Schäden, die aus den aufgeführten Informationen, Empfehlungen oder Hinweisen resultieren, keine Haftung.

Bei Unsicherheiten über die Dosierung von Medikamenten bei Niereninsuffizienz ist eine geeignete Seite zur Recherche <https://www.dosing.de>. Hier kann die geschätzte Nierenfunktion anhand von Alter, Gewicht, Geschlecht und Serum-Kreatinin berechnet werden. Anhand dessen werden Empfehlungen zur Dosisanpassung des gewählten Medikaments gegeben. Des Weiteren finden sich dort Hinweise zum Vorgehen bei Patienten mit Nierenersatztherapie und zu möglichen UAW an den Nieren.

## Fazit für die Praxis

Bei niereninsuffizienten Patienten sollten wenn möglich Antibiotika verwendet werden, die eine große therapeutische Breite haben und für die es Empfehlungen zum Einsatz bei Niereninsuffizienz gibt. Bei dringlicher Indikation und Fehlen von gleichwertigen Alternativen kann

aber so gut wie jedes Antibiotikum auch bei Niereninsuffizienz angewendet werden. Ist man sich darüber unsicher, hilft ein Blick auf <https://www.dosing.de> oder eine Anfrage in einer benachbarten nephrologischen Praxis oder Klinik.

## Literatur

- Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C et al.: The prevalence of renal failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008–2011 (DEGS1). Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 85-91.
- Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31-41.  
(Zitate 3–8 siehe folgende Seite.)

Sophie Zieschang, Heidelberg  
sophie.zieschang@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. David Czock, Heidelberg

Prof. Dr. Martin Zeier, Heidelberg

Prof. Dr. Claudia Sommerer, Heidelberg

- 3 Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ, Jr. et al.: Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011; 80: 1122-1137.
- 4 Meeusen JW, Lieske JC: Looking for a better creatinine. *Clin Chem* 2014; 60: 1036-1039.
- 5 Cassini A, Hogberg LD, Plachouras D et al.: Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 56-66.
- 6 Czock D, Keller F: Arzneimittelinduzierte Nephrotoxizität. In: Haase M, Haase-Fielitz A (Hrsg.). *Akute Nierenschädigung*. 1. Aufl.; Heidelberg: Springer-Verlag, 2015; 117-131.
- 7 Raghavan R, Shawar S: Mechanisms of drug-induced interstitial nephritis. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017; 24(2): 64-71.
- 8 Hartmann B, Czock D, Keller F: Drug therapy in patients with chronic renal failure. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 647-655; quiz 655-646.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

Dieser Artikel wurde am 16. Juli 2019 vorab online veröffentlicht.



# Schluckstörungen im Alter – Presby(dys)phagie

## Dysphagia in the elderly

### Zusammenfassung

Können altersphysiologische Veränderungen des Schluckaktes (Presbyphagie) nicht mehr kompensiert werden, spricht man von Presbydysphagie. Ursachen sind verminderte Geruchs- und Geschmackswahrnehmungen, Mundtrockenheit, Sarkopenie, verminderte Sensibilität im Mund-Rachen-Raum mit verzögerter Triggerung des Schluckreflexes und Veränderungen des Achsenskelett sowie des Bindegewebes. Konsekutiv kann es zu Malnutrition, ungewolltem Gewichtsverlust, bronchopulmonale Infekten und Aspirationspneumonien, Wirkverlust oraler Medikation, aber auch zu einem sozialen Rückzug kommen. Anamnese und klinische Untersuchung sind Basis einer durch Spezialverfahren ergänzten Diagnostik. Eine individualisierte Schlucktherapie sollte logopädische Übungstherapien, posturale Manöver und die Bolusmodifikation inkludieren.

Ulbricht, K.

### Abstract

Presbydysphagia means decompensation of age-related changes of swallowing (presbyphagia). Causes are a decreased smell and taste perception, oral dryness, sarkopenia, decreased sensitivity in the oral reverege space with delayed triggering of the swallow reflex and changes of the axis skeleton as well as the bandage fabric. Consequences may be malnutrition, unintentional weight loss, bronchopulmonal infections and pneumonia, insufficient uptake of oral medication, but also social retreat. Anamnesis and clinical investigation are a basic for a differentiated diagnostics approach. An individualized therapy consists of logopaedics, posturale manoeuvres and the bolus modification.

### Hintergrund

Das Risiko unter einer Schluckstörung zu leiden steigt mit zunehmendem Lebensalter deutlich an. Etwa 14 % aller älteren Menschen, die ein unabhängiges Leben führen (1), und über die Hälfte aller Pflegeheimbewohner sind von einer Dysphagie betroffen (2). Im Hinblick auf den demographischen Wandel kommt der Schluckstörung im Alter im klinischen Alltag eine wachsende Bedeutung zu.

Trotz einer hohen Prävalenz berichten nur wenige Patienten aktiv über dysphagische Beschwerden, da diese von den Betroffenen selbst nicht oder meist erst sehr spät bemerkt werden (3). Außerdem wird eine Schluckstörung, die sich im höheren Lebensalter manifestiert, häufig von den Betroffenen nicht als Erkrankung wahrgenommen, sondern als normale und unvermeidliche Begleiterscheinung des Alterns verstanden.

Die Dysphagie im höheren Lebensalter stellt einen unabhängigen Prädiktor für schwerwiegende Komplikationen dar und geht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher (4). Betroffene Patienten haben u. a. ein höheres Risiko unter Aspirationspneumonien, Malnutrition und Einbußen in der Lebensqualität zu leiden (5).

### Begriffserläuterungen

Vielfältige altersbedingte anatomische und neurophysiologische Veränderungsprozesse wie Muskelabbau (Sarkopenie), Skelettveränderungen, Elastizitätsverlust des Bindegewebes und neuronale Funktionsverluste in Sensibilität, Sensorik und zentraler Regulation verursachen eine Modifikation des Schluckens, bei der alle Phasen des Schluckaktes betroffen

sind. Diese altersphysiologischen Veränderungen entstehen in der Regel langsam, können zunächst noch kompensiert werden und können als primäre Presbyphagie bezeichnet werden (6-9). Während der primären Presbyphagie selbst kein Krankheitswert zukommt, kann bei Erschöpfung der Kompensationsreserven und damit einhergehender Dysphagie von einer sogenannten Presbydysphagie gesprochen werden.

Treten zusätzlich zu einer primären Presbyphagie mit verminderter Kompensationsreserve des Schluckaktes mit Dysphagien assoziierte Erkrankungen wie z. B. Morbus Parkinson, Hirninfarkte oder Demenz auf, kann dies als sekundäre Presbyphagie bezeichnet werden. Diese krankheitsbedingten Störungen können dann sehr viel rascher zu einer schweren Dysphagie führen als bei vergleichsweise jüngeren Menschen (4).

### Der Schluckakt

Der Schluckakt dient dem Transport von Nahrung und Speichel von der Mundhöhle in den Magen unter gleichzeitigem Schutz der Atemwege. Er kann in vier, wenn man die präorale Phase hinzuzählt, in fünf Phasen eingeteilt werden. Der Ablauf erfordert die bilaterale, koordinierte Aktivierung und Inhibition von mehr als 25 Muskelpaaren in der Mundhöhle, Rachen, Kehlkopf und Speiseröhre. Hierbei sind fünf Hirnnerven sowie die Ansa cervicalis (C1-C3) beteiligt (4;11;16).

Die überwiegend willkürliche orale Vorbereitungsphase, die orale Phase sowie die reflektorische pharyngeale Phase unterliegen einer somatischen Innervation (quergestreifte Muskulatur). Die Ösophagusperistaltik wird neben intrinsischen Vorgängen durch den „dorsalen Vaguskomplex“ der Medulla oblongata gesteuert, die Innervation der glatten Ösophagusmuskulatur erfolgt durch das autonome Nervensystem (12). Die zentralnervöse Steuerung des Schluckaktes ist ebenfalls komplex und umfasst neben den Schluckzentren des Hirnstamms ein ausgedehntes supramedulläres Schlucknetzwerk (einbezogen sind u. a. Insel, Gyrus cinguli, Stammganglien, prämotorische Areale und der primäre sensorische Kortex) (13;14).

Altersbedingte Veränderungen betreffen alle Phasen des Schluckaktes. Dabei beeinträchtigen z. B. verminderte Geruchs- und Geschmackswahrnehmung sowie Mundtrockenheit die orale Vorbereitungsphase. Eine Sarkopenie alteriert alle motorischen Komponenten des Schluckaktes. Verminderte Sensibilität im Mund-Rachen-Raum kann zu einer verzögerten Schluckreflextriggerung führen. Zudem wird der gesamte Schluckbewegungsablauf durch Veränderungen des Achsenskelettes und des Bindegewebes beeinflusst (4;14-18) (Details siehe Tabellen 1 und 2).

### Anamnese

Schluckprobleme werden selten spontan von Patienten angegeben. So sollte vor allem bei gehäuft auftretenden bronchopulmonalen Infekten, ungewolltem Gewichtsverlust, Malnutrition oder einem Wirkverlust oral einzunehmender Medikamente eine dysphagische Problematik in Betracht gezogen werden (11). Gezielt sollte nach Symptomen und ggf. veränderten Verhaltensweisen gefragt werden (Tabelle 3).

**Tabelle 1: Zusammenfassung der Physiologie des Schluckaktes (4;14-16)**

|                          |  |
|--------------------------|--|
| präorale Phase           | <ul style="list-style-type: none"> <li>zur Nahrungsaufnahme hinführend</li> </ul>  |
| orale Vorbereitungsphase | <ul style="list-style-type: none"> <li>Nahrung wird zerkaut, mit Speichel vermischt, der Speisebolus geformt</li> <li>Gaumensegel ist gesenkt und bildet mit der Zunge den linguovelaren Abschluss, verhindert vorzeitiges Abgleiten von Speisematerial, sog. <b>Leaking</b></li> </ul>  |
| orale Transportphase     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Transport des Speisebolus durch koordinierte Zungen-, Wangen- und Lippenbewegungen nach oropharyngeal</li> <li>Auslösen des Schluckreflexes durch sensible Triggerpunkte im Bereich des Gaumenbogens</li> </ul>   |
| pharyngeale Phase        | <ul style="list-style-type: none"> <li>velopharyngealer Verschluss durch Gaumensegelevation</li> <li>durch schnelle kolbenartige Rückwärtsbewegung der Zungenbasis wird der Speisebolus in den Hypopharynx gedrückt</li> <li>gleichzeitig Öffnung des oberen Ösophagusphinkter (oÖS) und Weitung des Hypopharynx durch Hebung von Larynx und Hyoid<br/>⇒ Unterdruck: hypopharyngealer Saugpumpenstoß mit Bolus-Sog nach ösophageal</li> <li>Epiglottis legt sich durch Druck des Zungengrundes über den Larynxeingang</li> <li>sequenzielle Pharynxkontraktionen zur Reinigung von Residuen</li> </ul> |
| ösophageale Phase        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Bolusdurchtritt durch den oÖS und anschließende Rückkehr zum Dauertonus</li> <li>primäre peristaltische Welle verbringt Speise in den Magen</li> <li>lokale Dehnungsreize in der Speiseröhre lösen sekundäre peristaltische Reinigungswelle aus</li> </ul>  |

**Tabelle 2: Beispiele für altersbedingte Veränderungen des Schluckaktes (4;17-18)**

|                          |   |
|--------------------------|---|
| präorale Phase           | <ul style="list-style-type: none"> <li>reduziertes Durst- und Hungergefühl, mangelnder Appetit, schlechte visuelle und olfaktorische Erfassung von Nahrung, körperliche Einschränkungen</li> </ul>  |
| orale Vorbereitungsphase | <ul style="list-style-type: none"> <li>Einschränkung der orofazialen Motorik durch Abnahme des Kollagen- und Fett- und Muskelgewebes (<b>Sarkopenie</b>)</li> <li>verzögerter Bolustransport durch sinkende Kontraktionskraft</li> <li>Reduktion der Kaukraft und -effizienz durch Zahnverluste</li> <li>beeinträchtigte Boluskontrolle durch verminderte Kraftreserven, schnelleres Auftreten von <b>Leaking</b> vor allem bei Flüssigkeiten ⇒ erhöhtes Risiko für Aspiration</li> <li>Sensibilitätseinbußen v. a. lingual erschweren die Speiseboluspräparation</li> <li><b>Xerostomie</b> u. a. durch Medikamentennebenwirkungen, i. R. von Autoimmunerkrankungen (z. B. Sjögren-Syndrom), nach Strahlentherapie, verminderte Speicheldrüsenstimulation durch Riech- und Schmeckstörungen</li> </ul>   |
| orale Transportphase     | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>verlängerte Dauer des Bolustransports</b> nach oropharyngeal durch reduzierte Muskelkraft und Sensibilität</li> </ul>   |
| pharyngeale Phase        | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>verzögerte Schluckreflextriggenung</b> durch nach kaudal verlagerte sensible Triggerpunkte</li> <li>im Alter gehäuft Exkavation der Stimmlippen mit Schlussinsuffizienz, dies begünstigt eine Aspiration von laryngeal penetriertem Material</li> <li><b>verlängerte pharyngeale Passage:</b> veränderte Muskelkraft und Sensibilität, Skelettveränderungen der HWS (Osteophyten) mit vergrößertem Abstand zwischen Hyoid und Larynx bzw. Atlas können schluckdynamisch relevant werden</li> <li>bei Sensibilitätsstörung vorzeitiges Übertreten von Flüssigkeiten in den Rachenraum mit Akkumulation oraler und pharyngealer <b>Residuen</b> und erhöhte Rate <b>laryngealer Penetration</b></li> <li><b>höhere Schluckanstrengung:</b> Abnahme der Dauer und Ausprägung der Öffnung des oÖS, erhöhter Sphinktertonus während des Schluckens aufgrund verminderter Elastizität</li> <li><b>verminderte passive Aufdehnung des oÖS:</b> reduzierter Bolusdruck bei verminderter pharyngealer Boluspropulsion, vermindertem Stempeldruck der Zunge und vermindertem Zug der hyolaryngealen Muskulatur und reduzierter Geschwindigkeit der laryngealen Elevation (bedingt durch <b>Sarkopenie</b>)</li> </ul> |
| ösophageale Phase        | <ul style="list-style-type: none"> <li>strukturelle Veränderungen der Muscularis propria, Weite des Ösophaguslumen und Steifigkeit der Wand nimmt zu</li> <li>abnehmende primäre und sekundäre Peristaltik, vermehrt dysfunktionale, nicht propulsive Kontraktionen</li> <li>verlängerte ösophageale Transitzeit (&gt; 20 s)</li> </ul>   |

**Tabelle 3: Eigen-/Fremdanamnese (19;20)**

|   |
|---|
| • gehäuftes Husten, Räuspern oder Atemnot während des Essens  |
| • „Steckenbleiben“ von Speichel/Getränken/Speisen in der Kehle oder Speiseröhre                         |
| • Kauschwäche   |
| • Änderungen des Ess- und Trinkverhaltens, Vermeiden bestimmter Nahrungsmittel und Nahrungskonsistenzen |
| • Austreten von Speisen oder Flüssigkeiten aus der Nase   |
| • Veränderung der Zeitspanne, die für das Essen benötigt wird   |
| • (veränderte) Körperhaltung während des Essens   |
| • Veränderungen des Stimmklanges  |
| • Verbleiben von Nahrungsresten im Mund- und Rachenraum nach dem Schlucken                              |
| • Arzneimittelanamnese und Schwierigkeiten beim Schlucken von Tabletten                                 |

Der Zeitpunkt des Auftretens der Symptome vor, während oder nach dem Schlucken, kann Hinweise auf die betroffene Schluckphase geben. Beobachtungen von Angehörigen können ebenfalls Hinweise liefern (20).

## Diagnostik

Differenzialdiagnostisch sollten von einer Presbydysphagie Erkrankungen mit dysphagischen Symptomen und ggf. spezifischen Therapieoptionen abgegrenzt werden. Patienten mit HNO-Erkrankungen und Tumoren weisen gehäuft eine Dysphagie auf. Im Rahmen vieler neurologischer Erkrankungen wie z. B. Morbus Parkinson und Schlaganfällen kann es zu einer neurogenen Dysphagie kommen. Auch internistische Erkrankungen (z. B. Motilitätsstörungen des Ösophagus, Neoplasien des Ösophagus/Mediastinums/zentralen Bronchialsystems, entzündliche Speiseröhrenerkrankungen und Stenosen, Divertikel, postoperative Zustände, Autoimmunerkrankungen mit Xerostomie etc.) (21), dentale, psychiatrische oder orthopädische Erkrankungen können Auslöser einer Dysphagie sein (11).

Zunächst kann eine klinische Untersuchung von Mundhöhle, Gaumensegel und Rachenhinterwand Hinweise auf strukturelle und muskuläre Veränderungen in Mundhöhle und Pharynx, Sensibilitätsstörungen der Gaumenbögen, Schleimhautbeschaffenheit und -befeuchtung und Zahnstatus liefern (20).

Mittels klassischer transoraler Laryngoskopie lassen sich bereits auffällige Speichelansammlungen in Kehlkopf und Pharynx und postdeglutitive Speisereste erkennen (20). Die transnasale flexible endoskopische Evaluation des Schluckaktes (FEES) stellt die gängigste Methode zur objektiven Beurteilung des Schluckaktes dar (19). Vorteilhaft ist, dass die FEES auch ambulant und ggf. mobil (bettlägerige Patienten) durchführbar ist. Bestandteil einer FEES sind die Beurteilung der Strukturen in Ruhe, die Funktionsprüfung ohne und mit Nahrungsaufnahme, Haltungsänderungen sowie Reinigungs- und Schlucktechniken (22). Mittels des Einsatzes von Narrow-Band-Imaging (NBI) im Rahmen der FEES lässt sich eine Verbesserung des Kontrastes des Bolus und somit eine erleichterte Auswertung der Untersuchung erreichen (23;24).

**Erläuterung****Ziel einer FEES**

ist die Beurteilung des velopharyngealen Abschlusses und der suffizienten Funktion des Gaumensegels zur Verhinderung einer nasalen Penetration von Speichel und Nahrung; Retroflexion der Epiglottis und Hebung des Kehlkopfes zur Unterstützung der Öffnung des oberen Ösophagus sphinkters; Pharynxkonstriktion und Zungengrundretraktion; Kehlkopfverschluss, Tonus der Stimmlippen, Glottisschluss (20).

**Nachteile der FEES**

Die orale Phase kann nur sehr eingeschränkt beurteilt werden, die Verschlussmechanismen des Larynx beim Schlucken limitieren die Beurteilung der pharyngealen Phase („white out“) und eine direkte Untersuchung des oberen Ösophagus sphinkters ist nicht möglich (25).

Der Untersuchungsablauf sollte, je nach vorangegangener Anamnese und endoskopischem Befund in Ruhe, individuell auf den Patienten abgestimmt und neben verschiedenen Nahrungskonsistenzen sollte ggf. auch das Schluckvermögen von Tabletten überprüft werden (20). Eine Schweregradeinteilung erfolgt häufig an Hand der achtstufigen Penetrations-Aspirations-Skala („1 = Material dringt nicht in die Luftwege ein“ bis „8 = Material dringt in die Luftwege bis unter die Stimmlippen ein, ohne nachweisbare Anstrengung zur Entfernung“) (26).

Bei bestimmten Fragestellungen kann eine videofluoroskopische Evaluation des Schluckaktes (VFSS, kontrastmittelgestützte radiologische Untersuchung) mit Aufzeichnung des gesamten Schluckvorganges (> 25 Bilder/s) sinnvoll sein (12;19).

Kommen differenzialdiagnostisch gastroenterologische Erkrankungen in Betracht (siehe Tabelle 4, sollte eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) mit spezifischer Fragestellung einer ösophagealen Dysphagie (vorsichtiges Eingehen in den Ösophagus und langsames Vorschieben, Stufenbiopsien des Ösophagus, Beurteilung der Peristaltik, Speisereste) durchgeführt werden (22). Ergänzend zur ÖGD kann eine Ösophagusbreischluckuntersuchung sinnvoll sein. Vor allem bei retrosternalen Beschwerden in Kombination mit einer Dysphagie sollten nach Ausschluss anderer Ursachen eine Ösophagusmotilitätsstörung in Betracht gezogen und ggf. eine Ösophagusmanometrie ergänzt werden.

Ziel der Diagnostik sollte eine möglichst genaue Beschreibung des individuellen Störungsmusters des Schluckaktes und noch vorhandener Funktionen des betreffenden Patienten sein, um eine individualisierte Therapiestrategie mit zu entwickeln (27). Ergänzend sollte das Energiedefizit ermittelt werden, das durch therapeutische Maßnahmen ausgeglichen werden muss und die Nahrungskonsistenz, die ein sicheres Schlucken ermöglicht (19).

**Therapie**

Unterschieden wird in der logopädischen Schlucktherapie zwischen **Restitution** (komplette oder partielle Wiederherstellung gestörter Schluckabläufe unter Ausnutzung der ZNS-Plastizität durch Stimulation sowie aktivierende und repetitive Übungen ohne Nahrungsangebot), **Kompensation** (Ausnutzen erhalten gebliebener Funktionen mittels „Schluckmanöver“ und Haltungsänderungen, z. B. supraglottisches Schlucken, Chin-down-Manöver) und **Adaptation**. Letztere umfasst diätetische Maßnahmen wie Konsistenzänderungen (z. B. Andicken von Flüssigkeiten zur Vermeidung von Flüssigkeitsaspirationen) sowie Ess-/Trinkhilfen (z. B. Nasenausschnittsbecher zur Ermöglichung einer nach unten geneigten Kopfhaltung beim Schlucken) (12;27).

Tabelle 4: Ursachen und Differenzialdiagnosen (DD) von Dysphagie

| Ösophageale Dysphagie   | Oropharyngeale Dysphagie   |
|---|--|
| <p>Motilitätsstörungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Achalasie,</li> <li>• Ösophagusspasmus/Nusknacker-Ösophagus,</li> <li>• Sklerodermie, Sjögren-Syndrom,</li> <li>• eosinophile Ösophagitis.</li> </ul> <p>Tumoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ösophaguskarzinom,</li> <li>• Kardiakarzinom,</li> <li>• zentrales Bronchialkarzinom,</li> <li>• Mediastinaltumoren,</li> <li>• mesenchymale Tumoren (GIST, Myom u. a.).</li> </ul> <p>Entzündliche Stenosen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Refluxkrankheit (peptische Stenose),</li> <li>• Infektionen (z. B. Soor, Tuberkulose),</li> <li>• M. Crohn,</li> <li>• Zustand nach Verätzung,</li> <li>• Zustand nach Radiatio,</li> <li>• Medikamentenulkus (z. B. Antibiotika, Kaliumchlorid).</li> </ul> <p>Divertikel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zenker-Divertikel,</li> <li>• Traktionsdivertikel,</li> <li>• epiphrenisches Divertikel.</li> </ul> <p>Membran-Ringbildungen (kongenital oder erworben):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ösophagusmembranen (eosinophile Ösophagitis, Plummer-Vinson-Syndrom),</li> <li>• Schatzki-Ring.</li> </ul> <p>Fehlbildungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• des Ösophagus (z. B. Atresie),</li> <li>• der Gefäße (z. B. Dysphagia lusoria).</li> </ul> <p>Funktionelle Dysphagie.</p> <p>Verschiedenes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• postoperative Zustände (z. B. nach trunkulärer Vagotomie, nach Fundoplicatio),</li> <li>• intramurale Pseudodivertikulose,</li> <li>• Fremdkörper.</li> </ul> | <p>Zentralnervöse oder periphere neuromuskuläre Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zerebrale Ischämie,</li> <li>• Entzündungen,</li> <li>• Tumoren,</li> <li>• neurodegenerative Erkrankungen (z. B. M. Parkinson, amyotrophe Lateralsklerose),</li> <li>• kongenitale Erkrankungen,</li> <li>• Bulbärparalyse,</li> <li>• Neuropathien,</li> <li>• Myasthenia gravis,</li> <li>• Botulismus,</li> <li>• Myopathien.</li> </ul> <p>Mechanische Ursachen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Raumforderungen im Schlundbereich,</li> <li>• Zenker-Divertikel,</li> <li>• Struma (selten!),</li> <li>• Tumoren im Mund-Rachen-Bereich,</li> <li>• Skelettdeformitäten (z. B. HWS-Osteophyten).</li> </ul> <p>Verschiedenes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Xerostomie,</li> <li>• funktionelle Dysphagie,</li> <li>• Radiatio,</li> <li>• postoperativ (z. B. neck dissection).</li> </ul> |

Tabelle „Ursachen und Differenzialdiagnosen von Dysphagie“ mit freundlicher Genehmigung des Elsevier-Verlags (aus Michaelis S: Gastroenterologische Leitsymptome und Behandlung: Dysphagie. In: Layer P, Rosien U (Hrsg.). Facharztwissen Gastroenterologie, 1. Aufl.; München: Elsevier, Urban & Fischer, 2017; 1-3) (21).

Bei dem adaptiven Verfahren einer Konsistenzmodifikation sollte ein gesteigertes Risiko von Dehydratation und Malnutrition beachtet und nur nach sorgfältiger Evaluation des Schluckaktes empfohlen werden. Es ist eine genaue Definition des Andickungsgrades (nektarartig, sirupartig, honigartig, puddingartig) sinnvoll, damit vor allem Flüssigkeiten

nicht zu stark angedickt und somit eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme nicht erschwert wird. In kleineren Studien zeigte sich kein Anstieg der Aspirationspneumonierate bei Einnahme von unangedicktem Wasser zwischen den Mahlzeiten (19;28-32).

Eine bestehende medikamentöse Therapie aufgrund anderer Grunderkrankungen sollte regelmäßig kritisch bezüglich möglicher Nebenwirkungen/Wechselwirkungen im Sinne einer medikamentenassoziierten Dysphagie bzw. Symptomverstärkung einer Presbyphagie, vor allem bei Einnahme multipler Medikamente, geprüft werden (33).

Elektrostimulationsverfahren (z. B. pharyngeale Elektrostimulation, neuromuskuläre Oberflächenstimulation) haben bei Schlaganfallpatienten im Rahmen kleinerer Studien erste Erfolge gezeigt – ob sich diese auch auf Patienten mit Presbydysphagie übertragen lassen, bleibt abzuwarten.

#### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

### Fazit für die Praxis

Presbydysphagie kann Ursache von Malnutrition, ungewolltem Gewichtsverlust, häufigen bronchopulmonalen Infekten und Aspirationspneumonien, Wirkverlust oral eingenommener Medikation, aber auch von sozialem Rückzug im Alter sein und sollte differenzialdia-

gnostisch vor allem bei geriatrischen Patienten in Betracht gezogen werden. Es sollte je nach Störungskomponenten eine möglichst individualisierte Schlucktherapie angestrebt werden.

#### Literatur

- 1 Turley R, Cohen S: Impact of voice and swallowing problems in the elderly. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 140: 33-36.
- 2 Lin LC, Wu SC, Chen HS et al.: Prevalence of impaired swallowing in institutionalized older people in taiwan. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1118-1123.
- 3 Butler SG, Stuart A, Markley L et al.: Penetration und aspiration in healthy older adults as assessed during endoscopic evaluation of swallowing. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009; 118: 190-198.
- 4 Muhle P, Wirth R, Glahn J, Dziewas R: Schluckstörungen im Alter. *Physiologie und Pathophysiologie. Nervenarzt* 2015; 86: 440-451.
- 5 Serra-Prat M, Palomera M, Gomez C et al.: Oropharyngeal dysphagia as a risk factor for malnutrition and lower respiratory tract infection in independently living older persons: a population-based prospective study. *Age Ageing* 2012; 41: 376-381.
- 6 Maeda K, Akagi J: Decreased tongue pressure is associated with sarcopenia and sarcopenic dysphagia in the elderly. *Dysphagia* 2015; 30: 80-87.
- 7 Milosavljevic Z, Zelen I, Tanaskovic I et al.: Morphometric analysis of muscularis proper and myenteric plexus of the normal human oesophagus. Age related changes. *Folia Morphol (Warsz)* 2013; 72: 223-229.
- 8 Logemann JA, Pauloski BR, Rademaker AW et al.: Temporal and biomechanical characteristics of oropharyngeal swallow in younger and older men. *J Speech Lang Hear Res* 2000; 43: 1264-1274.
- 9 Allepaerts S, Delcourt S, Petermans J: Swallowing disorders in elderly patients: a multidisciplinary approach. *Rev Med Liege* 2014; 69: 349-356.
- 10 Jungheim M, Schwemmler C, Miller S, Kühn D, Ptok M: Schlucken und Schluckstörungen im Alter. *HNO* 2014; 62: 644-651.
- 11 Nienstedt JC, Pflug C: Altersbedingte Dysphagie frühzeitig erkennen. *HNO-Nachrichten* 2017; 47 (6).
- 12 Prosiegel M: Diagnostik und Therapie neurogener Dysphagie. *HNO-Nachrichten* 2015; 45 (2).
- 13 Leopold NA, Daniels SK: Supranuclear control of swallowing. *Dysphagia* 2010; 25: 250-257.
- 14 Ertekin C, Aydogdu I: Neurophysiology of swallowing. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 2226-2244.
- 15 Jean A: Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms. *Physiol Rev* 2001; 81: 929-969.
- 16 Shaw SM, Martino R: The normal swallow: muscular and neurophysiological control. *Otolaryngol Clin North Am* 2013; 46: 937-956.
- 17 Namasivayam-MacDonald AM, Barbon CEA, Steele CM: A review of swallow timing in the elderly. *Physiology and Behavior* 2018; 184: 12-26.
- 18 Omari TI, Kritas S, Cock C et al.: Swallowing dysfunction in healthy older people using pharyngeal pressure-flow analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 59-68.
- 19 Wirth R, Dziewas R: Neurogene Dysphagie. *Internist* 2017; 58: 132-140.
- 20 Nienstedt JC, Pflug C, Flügel T: Effiziente Schluckdiagnostik in der Praxis. *HNO-Nachrichten* 2018; 48 (3).
- 21 Michaelis S: Gastroenterologische Leitsymptome und Behandlung: Dysphagie. In: Layer P, Rosien U (Hrsg.). *Facharztwissen Gastroenterologie*, 1. Aufl.; München: Elsevier Urban & Fischer, 2017; 1-3.
- 22 Ott R, Bajbouj M, Feussner H et al.: Dysphagie sicher einordnen, Versorgung koordinieren. *MMW-Fortschr Med* 2014; 156 (7).

(Zitate 23–33 siehe folgende Seite.)

Dr. med. Korinna Ulbricht, Hamburg  
K.Ulbricht@ik-h.de



- 23 Nienstedt JC, Müller F, Nießen A et al.: Narrow Band Imaging enhances the detection rate of penetration and aspiration in FEES. *Dysphagia* 2017; 32: 443-448.
- 24 Fleischer S, Hess M: Verbesserte Schluckdiagnostik mit Narrow Band Imaging. *HNO-Nachrichten* 2017; 47 (1).
- 25 Langmore SE, Schatz K, Olsen N: Fiberoptic endoscopic examination of swallowing safety: a new procedure. *Dysphagia* 1988; 2: 216-219.
- 26 Rosenbek JC, Robbins JA, Roecker EB, Coyle JL, Wood JL: A penetration-aspiration scale. *Dysphagia* 1996; 11: 93-98.
- 27 Di Pede C, Mantovani ME, Del Felice A, Masiero S: Dysphagia in the elderly: focus on rehabilitation strategies. *Aging Clin Exp Res* 2016; 28: 607-617.
- 28 Arens C, Herrmann IF, Rohrbach S et al.: Positionspapier der DGHNO und der DGPP – Stand der klinischen und endoskopischen Diagnostik, Evaluation und Therapien von Schluckstörungen bei Kindern und Erwachsenen. *Laryngo-Rhino-Otol* 2015; 94: 306-354.
- 29 Wirth R, Lueg G, Dziewas R: Oropharyngeale Dysphagie im Alter – Abklärung und Therapieoptionen. *Dtsch Med Wochenschr* 2018; 143: 148-151.
- 30 Ney, DM, Weiss JM, Kind AJH, Robbins J: Senescent swallowing: impact, strategies and interventions. *Nutr Clin Pract* 2009; 24: 395-413.
- 31 Frey KL, Ramsberger G: Comparison of outcomes before and after implementation of a water protocol for patients with cerebrovascular accident and dysphagia. *J Neurosci Nurs* 2011; 43: 165-171.
- 32 Gillman A, Winkler R, Taylor NF: Implementing the Free Water Protocol does not result in aspiration pneumonia in carefully selected patients with dysphagia: a systematic review. *Dysphagia* 2017; 32: 345-361.
- 33 Schwemmler C, Jungheim M, Miller S et al.: Medikamenteninduzierte Dysphagien. *HNO* 2015; 63: 504-510.

Dieser Artikel wurde am 31. Juli 2019 vorab online veröffentlicht.



## Übersichtsarbeiten

# Supplemente mit Omega-3-Fettsäuren: Gibt es evidenzbasierte Indikationen?

Omega-3 fatty acids dietary supplements: Are there any evidence-based indications?

### Zusammenfassung

Verschiedene Omega-3-Fettsäuren ( $\omega$ 3FS), insbesondere Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA), werden in unterschiedlichsten Dosierungen, Mischungsverhältnissen und galenischen Zubereitungen als Nahrungsergänzungsmittel vermarktet. Die für den Menschen ausreichende/optimale Zufuhrmenge an Omega-3-Fettsäuren ist unbekannt. Angesichts der unübersichtlichen Studienlage ist die Beurteilung eines klinischen Nutzens in der Praxis schwierig. Im Rahmen dieses Beitrags wird die aktuelle Datenbasis zusammengefasst und hinsichtlich der Konsequenzen für die klinische Praxis eingeordnet.

Die Ergebnisse methodisch guter Metaanalysen stellen die weit verbreiteten Supplementationsempfehlungen zur kardiologischen Primär- und Sekundärprävention infrage. Während nahezu alle am Markt befindlichen Supplemente EPA und/oder DHA enthalten, für deren Anwendung praktisch keine Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte, gibt es Indizien für positive Effekte der  $\alpha$ -Linolensäure, die hochkonzentriert beispielsweise in Leinöl und anderen Pflanzenölen enthalten ist.

Die aktuelle Studienlage liefert keine Rationale dafür, die derzeit verfügbaren  $\omega$ 3FS-Supplemente bei irgendeiner Patientengruppe zur Senkung des kardiovaskulären Risikos einzusetzen. Gleiches gilt für die Anwendung zur Prophylaxe oder Therapie von Demenzen, neurodegenerativen Erkrankungen, Depressionen, Tumorkachexie und für die unspezifische Anwendung bei kritisch Kranken. Möglicherweise vorteilhaft ist die (hochdosierte)  $\omega$ 3FS-Supplementation in Schwangerschaft und Stillzeit zur Prophylaxe von Atopie und Frühgeburtlichkeit sowie bei Intensivpatienten mit akutem Atemnotsyndrom (ARDS), akuter Lungenschädigung (ALI) oder Verbrennungstrauma. Die einzigen evidenzbasierten Indikationen für  $\omega$ 3FS-Supplemente sind die Anwendung bei bestimmten Stadien der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) und mit Einschränkungen die Zweitlinientherapie bei Hypertriglyceridämie.

### Abstract

Different omega-3 polyunsaturated fatty acids, especially eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), are merchandised as supplements in various doses, compositions and galenic forms. Neither the adequate nor the optimal intake of omega-3 fatty acids for humans is known. Due to confusing data, the assessment of clinical benefit remains difficult. This article summarises the current literature and draws consequences for clinical practice.

The results of well-conducted meta-analyses challenge common recommendations to supplement omega-3 fatty acids for primary and secondary prevention in cardiology. Most of sold supplements contain EPA and/or DHA, although virtually no efficacy of those compounds has been proven. In contrast, data indicate positive effects of alpha-linolenic acid, which is a major fatty acid in flaxseed oil and other plant oils.

Current data do not support application of presently available omega-3 fatty acids supplements for cardiovascular risk reduction in any patient group. The same applies for prophylaxis or therapy of dementia, neurodegenerative diseases, depression, cancer cachexia and for the unspecific application in critically ill patients. Supplementation of omega-3 fatty acids (high doses) might be favourable during pregnancy and breastfeeding to reduce the risk of asthma and early preterm delivery as well as in intensive care patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS), acute lung injury (ALI) or patients with major burns. The only evidence-based indications for omega-3 fatty acid supplementation are specific forms of age-related macular degeneration (ARMD) and – with limitations – the second line therapy of hypertriglyceridemia.

Smollich, M.

## Hintergrund

Omega-3-Fettsäuren ( $\omega$ 3FS) gehören zu den langkettigen, mehrfach ungesättigten Fettsäuren (LCPUFA). Aufgrund ihres Vorkommens in Lebensmitteln und ihrer physiologischen Bedeutung sind insbesondere die essenzielle  $\alpha$ -Linolensäure (ALA, verschiedene Pflanzenöle) sowie deren Metaboliten Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) relevant. Letztere werden im Körper in geringem Umfang aus der  $\alpha$ -Linolensäure gebildet, können aber auch direkt z. B. über den Verzehr fettreicher Seefische aufgenommen werden. EPA und DHA werden in unterschiedlichsten Dosierungen, Mischungsverhältnissen und galenischen Zubereitungen als Nahrungsergänzungsmittel vermarktet. Die für den Menschen ausreichende/optimale Zufuhrmenge an Omega-3-Fettsäuren ist unbekannt.

Seit den 1960er Jahren wurden mehrere Zehntausend wissenschaftliche Publikationen verfasst, die sich mit gesundheitlichen Wirkungen der  $\omega$ 3FS beschäftigen. Angesichts dieser unübersichtlichen Studienlage ist die Einschätzung eines klinischen Nutzens in der Praxis schwierig. Im Rahmen dieses Beitrags soll daher die aktuelle Datenbasis aus randomisiert-kontrollierten Humanstudien zu den wichtigsten Indikationen zusammengefasst werden.

## Kardiovaskuläre Erkrankungen

### Randomisiert-kontrollierte Studien

In keinem anderen Bereich wird die Supplementation mit  $\omega$ 3FS derartig postuliert wie zur Prävention und ergänzenden Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen. Hintergrund sind epidemiologische Studien, die einen protektiven Effekt einer erhöhten  $\omega$ 3FS-Zufuhr suggerieren. Obwohl die Einnahme von  $\omega$ 3FS-Supplementen von vielen Fachgesellschaften empfohlen wird, liefert die aktuelle Studienlage hierfür keine Evidenz.

Den aktuellsten Überblick zur Wirksamkeit von  $\omega$ 3FS bei kardiovaskulären Indikationen bietet ein Anfang 2018 publiziertes Cochrane Review (1). Darin eingeschlossen wurden 79 randomisiert-kontrollierte Studien mit über 112.000 Teilnehmern, die überwiegend aus westlichen Industrieländern stammten und die gesamte Spanne kardiovaskulärer Risikofaktoren zeigten. Die Dauer der Einzelstudien variierte zwischen 12 und 72 Monaten. Die Interventionen umfassten die kontrollierte Anwendung von  $\omega$ 3FS-Supplementen,  $\omega$ 3FS-angereicherten Lebensmitteln oder Ernährungsinterventionen zur Steigerung der nutritiven  $\omega$ 3FS-Zufuhr, jeweils verglichen gegen Placebo oder Standardernährung.

Dabei konnte mit moderater bis sehr guter Evidenz gezeigt werden, dass die erhöhte Zufuhr von EPA und/oder DHA keinen oder einen allenfalls geringen Effekt auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie die Gesamtmortalität besitzt (Tabelle 1). Wurden durch Sensitivitätsanalysen nur Ergebnisse aus Studien mit geringem Biasrisiko berücksichtigt, verschob sich die Effektstärke bei allen primären Endpunkten außer dem Arrhythmierisiko in Richtung Null. In Subgruppenanalysen konnte kein differenzieller Effekt für bestimmte Dosierungen, Interventionszeiträume oder Patientengruppen gefunden werden. Die erhöhte Zufuhr von EPA/DHA senkte die Triglyzeridkonzentrationen bei gleichzeitiger Erhöhung der HDL-Konzentrationen geringfügig. Eine gesteigerte ALA-Zufuhr *reduzierte* dagegen die HDL-Konzentrationen. Es zeigte sich geringe Evidenz dafür, dass die erhöhte ALA-Zufuhr das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, KHK-

Tabelle 1: Evidenz der erhöhten Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren (Supplemente, Ernährungsinterventionen) bez. kardiovaskulärer Endpunkte

| Intervention                        | Endpunkt                   | Effektstärke   | Evidenz |
|-------------------------------------|----------------------------|--|---------|
| erhöhte Zufuhr von EPA und/oder DHA | Gesamtmortalität           | gering/kein Effekt<br>RR 0,98; 95 % CI 0,90–1,03; n = 92.653; 8189 Todesfälle in 39 Studien              | hoch    |
|                                     | kardiovaskuläre Mortalität | gering/kein Effekt<br>RR 0,95; 95 % CI 0,87–1,03; n = 67.772; 4544 kardiovaskuläre Todesfälle in 25 RCTs | moderat |
|                                     | kardiovaskuläre Ereignisse | gering/kein Effekt<br>RR 0,99; 95 % CI 0,94–1,04; n = 90.378; 14.737 Ereignisse in 38 Studien            | hoch    |
|                                     | KHK-Mortalität             | gering/kein Effekt<br>RR 0,93; 95 % CI 0,79–1,09; n = 73.491; 1596 KHK-Todesfälle in 21 RCTs             | moderat |
|                                     | Schlaganfall               | gering/kein Effekt<br>RR 1,06; 95 % CI 0,96–1,16; n = 89.358; 1822 Schlaganfälle in 28 Studien           | moderat |
|                                     | Arrhythmien                | gering/kein Effekt<br>RR 0,97; 95 % CI 0,90–1,05; n = 53.796; 3788 Teilnehmer mit Arrhythmien in 28 RCTs | moderat |
| erhöhte Zufuhr von ALA              | Gesamtmortalität           | gering/kein Effekt<br>RR 1,01; 95 % CI 0,84–1,20; n = 19.327; 459 Todesfälle in 5 RCTs                   | moderat |
|                                     | kardiovaskuläre Mortalität | gering/kein Effekt<br>RR 0,96; 95 % CI 0,74–1,25; n = 18.619; 219 kardiovaskuläre Todesfälle in 4 RCTs   | moderat |
|                                     | kardiovaskuläre Ereignisse | gering<br>RR 0,95; 95 % CI 0,83–1,07; n = 19.327; 884 kardiovaskuläre Ereignisse in 5 RCTs               | gering  |
|                                     | KHK-Mortalität             | gering<br>RR 0,95; 95 % CI 0,72–1,26; n = 18.353; 193 KHK-Todesfälle in 3 RCTs                           | gering  |
|                                     | Schlaganfall               | unklar   | –       |
|                                     | Arrhythmien                | gering<br>RR 0,79; 95 % CI 0,57–1,10; n = 4.837; 141 Teilnehmer mit Arrhythmien in 1 RCT                 | gering  |

Darstellung modifiziert nach (1).

EPA: Eicosapentaensäure; DHA: Docosahexaensäure; ALA:  $\alpha$ -Linolensäure; RR: relatives Risiko; CI: Konfidenzintervall; RCT: randomisiert-kontrollierte Studie.

Mortalität und Arrhythmien geringfügig reduzieren könnte. Patienten mit Atherosklerose oder weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren, die eine leitliniengerechte Arzneimitteltherapie erhalten, haben durch die  $\omega$ 3FS-Supplementation keinen Zusatznutzen.

Diese Ergebnisse stellen die weit verbreiteten Supplementationsempfehlungen infrage. Während nahezu alle am Markt befindlichen Supplemente EPA und/oder DHA enthalten, für deren Anwendung praktisch keine Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte, liefern die Daten Indizien für positive Effekte der  $\alpha$ -Linolensäure, die beispielsweise hochkonzentriert in Leinöl und anderen Pflanzenölen enthalten ist.

Unterstützt wird das Ergebnis des Cochrane-Reviews durch methodisch hochwertige Einzelstudien und weitere Metaanalysen. Wie in der ASCEND-Studie gezeigt, sind  $\omega$ 3FS-Supplemente bei Diabetikern ohne kardiovaskuläre Erkrankungen zur Prävention vaskulärer Ereignisse nicht wirksamer als Placebo (1 g Omega-3-Fettsäuren/d, primärer Endpunkt

8,9 % vs. 9,2 %, RR: 0,97) (2). Die Anfang 2018 von der Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration publizierte Metanalyse über die zehn größten randomisiert-kontrollierten Studien mit  $\omega$ 3FS-Supplementen konnte keinerlei Wirksamkeitsnachweis hinsichtlich tödlicher und nichttödlicher kardiovaskulärer Ereignisse finden (3).

Besonders deutlich wird die Diskrepanz zwischen einem möglicherweise vorhandenen therapeutischen Potenzial und der aktuellen Marktsituation durch die im November 2018 publizierten Ergebnisse der VITAL- und REDUCE-IT-Studien: In der VITAL-Studie war die *primärpräventive* Anwendung von üblich dosierten Fischölkapseln (1 g/d, mit 460 mg EPA und 380 mg DHA) bei über 25.000 Teilnehmern in randomisiert-placebokontrolliertem Setting (medianes Follow-up: 5,3 Jahre) ohne signifikanten Effekt auf die kardiovaskuläre, Krebs- und Gesamtmortalität (20).

In der REDUCE-IT-Studie dagegen reduzierte die überwiegend *sekundärpräventive* Anwendung von sehr hoch dosierten EPA-Ethylester-Supplementen (4 g/d) bei über 8000 Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung oder Diabetes mellitus, Statintherapie und häufiger Triglyzeriderhöhung (135–499 mg/dl) immerhin die kardiovaskuläre Mortalität (nicht jedoch die Gesamtmortalität) signifikant (4,3 % vs. 5,2 %, HR 0,80; 95 % Konfidenzintervall (CI) 0,66 – 0,98;  $p = 0,03$ ) (21). Wenig überraschend traten in dieser Hochdosis-Konstellation auch vermehrt unerwünschte Wirkungen auf (Vorhofflimmern, periphere Ödeme).

Diese Ergebnisse sind nur vordergründig widersprüchlich: Während die Daten der VITAL-Studie einmal mehr die Unwirksamkeit der üblichen Anwendung von  $\omega$ 3FS-Supplementen widerspiegeln (Primärprävention mit niedrig dosierten, biochemisch unmodifizierten Fischölkapseln), liefern die Daten der REDUCE-IT-Studie Indizien für die Wirksamkeit innovativer Ansätze (Sekundärprävention mit hochdosierten, biochemisch modifizierten  $\omega$ 3FS). Hier darf nicht der Fehler gemacht werden, die Wirksamkeitshinweise aus der REDUCE-IT-Studie auf die marktüblichen  $\omega$ 3FS-Supplemente zu übertragen.

### Kein Widerspruch zu epidemiologischen Studien

Diese in randomisiert-kontrollierten Studien gezeigten Null-Effekte stehen nur scheinbar im Gegensatz zu den Ergebnissen epidemiologischer Studien, die einen inversen Zusammenhang zwischen der  $\omega$ 3FS-Konzentration in Erythrozyten und der Gesamtsterblichkeit zeigen. Aus ernährungsmedizinischer Perspektive ist dieser Zusammenhang wenig überraschend. Grund hierfür ist nicht eine quasi-pharmakologische Wirkung der  $\omega$ 3FS; vielmehr ist der  $\omega$ 3FS-Status ein Indikator für das langfristige Ernährungsverhalten der Probanden. So ist die hohe  $\omega$ 3FS-Konzentration in den Erythrozyten Folge einer Ernährungsform, die insgesamt reich an Seefisch, pflanzlichen Ölen, Nüssen, sekundären Pflanzenstoffen, Mikronährstoffen und Ballaststoffen und die umgekehrt arm an (verarbeiteten) Fleischprodukten ist. Es ist diese multifaktorielle Gesamtkonstellation, die zu einer niedrigeren kardiovaskulären und Gesamtmortalität führt.

Zusammenfassend gibt es keine Rationale dafür,  $\omega$ 3FS-Supplemente bei irgendeiner Patientengruppe zur Senkung des kardiovaskulären Risikos zu empfehlen. Entsprechend hat auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) ihre Beurteilung angepasst: In ihrer Stellungnahme vom Dezember 2018 hatte die EMA festgestellt, dass  $\omega$ 3FS-Supple-

mente in einer Dosierung von 1 g/Tag zur Sekundärprävention nach Herzinfarkt unwirksam sind und für diese Indikation nicht mehr eingesetzt werden sollen (22). Auf Antrag einiger betroffener Zulassungsinhaber wurde diese Stellungnahme vom EMA-Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) in einem weiteren Gutachten überprüft. In dieser am 29.03.2019 verabschiedeten endgültigen Stellungnahme bestätigt die EMA ihre ursprüngliche Negativbewertung vom Dezember 2018 (23).

Nicht betroffen von dieser Negativbewertung ist die Anwendung zur Behandlung der Hypertriglyzeridämie. Im Rahmen der Therapie der Hypertriglyzeridämie können  $\omega$ 3FS-Supplemente eingesetzt werden, falls die Triglyzeridkonzentration durch eine geeignete Pharmakotherapie nicht ausreichend kontrolliert werden kann (24). Tabelle 2 gibt einen Überblick zur Evidenzlage von  $\omega$ 3FS-Supplementen.

### Kognition und Demenz

Da  $\omega$ 3FS erhebliche Bedeutung für die Entwicklung und Funktion des menschlichen Gehirns besitzen, wird bei neurodegenerativen Erkrankungen eine Beteiligung der  $\omega$ 3FS vermutet. Die Ergebnisse klinischer Studien bestätigen diese Vermutung nicht: Abgesehen von einzelnen, methodisch limitierten Studien mit positiven Effekten überwiegend bei klinisch irrelevanten Surrogatparametern liefert die Gesamtschau der Studienlage keine Evidenz für die  $\omega$ 3FS-Supplementation bei Patienten mit Alzheimer-Demenz oder anderen Demenzformen (4). Bei gesunden Älteren mit leichten Gedächtnisproblemen scheint die Supplementation mit  $\omega$ 3FS ab einer Dosierung von 1 g/d (DHA/EPA) das episodische Gedächtnis zu verbessern (5). Ob die langfristige, hochdosierte Einnahme von  $\omega$ 3FS-Supplementen kognitive Leistungsverluste im Alter oder Demenzen verzögern oder verhindern kann, ist unbekannt.

### Weitere Anwendungsgebiete

#### Altersabhängige Makuladegeneration (AMD)

Bei bestimmten Formen der AMD („AREDS-Kategorien“) ist die Anwendung spezifischer Nahrungsergänzungsmittel Teil der leitliniengerechten Therapie. Die (wie auch die AREDS1-Kombination) wirksame AREDS2-Kombination kann neben verschiedenen Mikronährstoffen EPA (650 mg/d) und DHA (350 mg/d) enthalten. Obwohl unklar ist, welchen Anteil diese EPA und DHA an der Gesamtwirkung der AREDS2-Kombination haben, erscheint die Anwendung aufgrund des klinischen Wirksamkeitsnachweises gerechtfertigt (6).

#### Depression

Es gibt mehrere ältere randomisiert-kontrollierte Studien, die Hinweise auf eine antidepressive Wirksamkeit kombinierter EPA/DHA-Supplemente liefern, insbesondere bei EPA-Überschuss. Aktuelle Metaanalysen konnten diese Wirksamkeit nicht bestätigen, zeigen bei erheblichen methodischen Schwächen aber teilweise eine Nichtunterlegenheit zur antidepressiven Psychopharmakotherapie (7). Für die Anwendung von  $\omega$ 3FS-Supplementen bei Depressionen (einschließlich peripartaler Depression) existiert derzeit keine ausreichende Evidenz.

Tabelle 2: Evidenz für die Wirksamkeit von  $\omega$ 3-Fettsäure-Supplementen

| Anwendung  | Endpunkt   | Wirksamkeit            | Anmerkung   |
|--|--|------------------------|---|
| Kardiovaskuläre Primär-/ Sekundärprävention          | Gesamtmortalität   | ↓                      |   |
|  | kardiovaskuläre Mortalität                                       | ↓                      |   |
|  | kardiovaskuläre Ereignisse                                       | ↓<br>? (ALA)           |   |
|  | KHK-Mortalität   | ↓ (EPA/DHA)<br>? (ALA) |   |
|  | Schlaganfall   | ↓ (EPA/DHA)<br>? (ALA) |   |
|  | Arrhythmien  | ↓ (EPA/DHA)<br>? (ALA) |   |
| Kognition, Demenz und neurodegenerative Erkrankungen | Prävention und Therapie von Alzheimer- und anderen Demenz-Formen | ↓                      |   |
|  | Verbesserung des episodischen Gedächtnisses bei gesunden Älteren | ↑                      | ab einer Dosierung von 1 g/d (DHA/EPA)  |
| Altersabhängige Makuladegeneration (AMD)             | AMD-Progression  | ↑↑                     | gilt nur für EPA/DHA als Komponenten der AREDS2-Kombination   |
|  | AMD-Prophylaxe   | ↓                      |   |
| Depression   | antidepressive Wirkung   | ?                      |   |
| Tumorkachexie  | Appetit, Gewichtszunahme, Fatigue, Lebensqualität                | ?                      |   |
| Schwangerschaft                                      | Atopie-/Asthmaprophylaxe   | ↑                      | Dosierungen in Interventionsstudien mit signifikanten Effekten liegen deutlich über den in Deutschland üblichen Dosierungen |
|  | Reduktion von Frühgeburtlichkeit                                 | ↑                      |   |
|  | kognitive und visuelle kindliche Entwicklung                     | ↓                      |   |
| Intensivmedizin                                      | ARDS/ ALI, Verbrennungstrauma                                    | ↑                      | optimale Dosierung unklar   |
|  | Sepsis, kritisch Kranke  | ↓                      |   |

(↑↑): wirksam in mehreren interventionellen, kontrollierten Humanstudien.

(↑): Hinweise auf Wirksamkeit in retrospektiven Beobachtungsstudien und in einzelnen interventionellen, kontrollierten Humanstudien.

(?): Studienlage widersprüchlich/nicht aussagekräftig.

(↓): unwirksam in interventionellen, kontrollierten Humanstudien.

EPA: Eicosapentaensäure; DHA: Docosahexaensäure; ALA:  $\alpha$ -Linolensäure, AREDS2: Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2 Group 2013), ARDS: acute respiratory distress syndrome, ALI: acute lung injury.

### Tumorkachexie

In der aktuellen Leitlinie der *Europäischen Gesellschaft für Klinische Ernährung und Stoffwechsel* (ESPEN) wird die Supplementation von  $\omega$ 3FS bei Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung und laufender Chemotherapie empfohlen, um den Appetit und das Körpergewicht zu steigern (Empfehlungsstärke: „schwach“, Evidenzlevel: „gering“) (8). Die

zugrunde liegende Datenbasis ist sehr inkonsistent. Zwar deuten einige Humanstudien darauf hin, dass die  $\omega$ 3FS-Supplementation Vorteile hinsichtlich Appetit, Fatigue, Lebensqualität und Verträglichkeit der antitumoralen Therapie bringen könnte. Unklar ist aber, welche Patientengruppe bei welcher Tumorentität und welchem Therapieregime von einer Supplementation profitieren würde. Aktuelle Reviews sehen keinerlei Evidenz für die Anwendung von  $\omega$ 3FS-Supplementen bei Tumorkachexie (9;10). Befürchtungen einer Wirkungsabschwächung chemotherapeutischer Behandlungen durch  $\omega$ 3FS-Supplemente haben sich bisher nicht bestätigt.

### Schwangerschaft und Stillzeit

Schon länger gibt es Hinweise darauf, dass eine  $\omega$ 3FS-reiche Ernährung in der Schwangerschaft und Stillzeit das Atopierisiko des Kindes reduziert. Während ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2015 nur geringe Evidenz für die  $\omega$ 3FS-Supplementation in der Schwangerschaft zur Atopieprävention findet (11), scheinen neuere Daten aus randomisiert-kontrollierten Studien (COPSAC-Kohorte) mit einem Follow-Up von bis zu 24 Jahren zu bestätigen, dass die  $\omega$ 3FS-Supplementation im letzten Schwangerschaftstrimenon die Prävalenz von Asthma und unteren Atemwegserkrankungen beim Kind signifikant senkt (12). Insgesamt bleibt die Evidenz für die atopiepräventive Wirksamkeit von  $\omega$ 3FS-Supplementen in der Schwangerschaft jedoch schwach.

Daneben führte die Supplementierung von Fischöl oder  $\omega$ 3FS in einigen randomisiert-kontrollierten Studien zu einer signifikanten Reduktion von Frühgeburtlichkeit (13). Die Datenlage zum Effekt vom  $\omega$ 3FS-Supplementen auf die kognitive, psychische und visuelle Entwicklung des Kindes ist inkonsistent und liefert keine evidenzbasierte Rationale für die Supplementation in der Schwangerschaft (14).

Ungeachtet dessen wird Schwangeren ohne regelmäßigen Seefischverzehr (zweimal pro Woche) empfohlen, DHA zu supplementieren (mindestens 200 mg/d). Die EFSA empfiehlt Schwangeren die Aufnahme/Supplementierung von 100 bis 200 mg/d DHA, zusätzlich zur für Nichtschwangere empfohlenen Zufuhr von täglich 250 mg DHA plus EPA. Diese Zufuhrempfehlungen liegen allerdings deutlich unterhalb der in den genannten Interventionsstudien als wirksam gefundenen Dosierungen (2,4 g/d EPA plus DHA).

### Intensivmedizin

Die Datenlage zur Anwendung von  $\omega$ 3FS bei Intensivpatienten ist extrem heterogen und nicht aussagekräftig. Entsprechend schwach ist die Evidenz für die Statements in der aktuellen ESPEN-Leitlinie (2018) zur klinischen Ernährung in der Intensivmedizin: Die enterale Ernährung kann mit physiologischen Dosierungen von  $\omega$ 3FS angereichert werden (Empfehlungsgrad: 0), hochdosierte  $\omega$ 3FS-Zusätze sollte nicht routinemäßig verwendet werden (Empfehlungsgrad: B), und parenterale Lipidemulsionen können mit EPA plus DHA (0,1–0,2 g/kg/d) angereichert werden (Empfehlungsgrad: 0) (15).

Die besten Daten für positive Effekte von  $\omega$ 3FS (bei unklarer optimaler Dosierung) gibt es für Patienten mit akutem Atemnotsyndrom (ARDS) und akuter Lungenschädigung (ALI) (Krankenhausverweildauer, Beatmungsdauer, Mortalität) (16) sowie für Intensivpatienten mit schwerem Verbrennungstrauma (Sepsisrate, Komplikationsrate) (17). Weder



die *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) noch die *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN) und die *Surviving Sepsis Initiative* sehen einen Vorteil in der  $\omega$ 3FS-Anreicherung der parenteralen Nahrung von kritisch Kranken (18;19).

### Forschungsbedarf und innovative Ansätze

Ungeachtet der Jahrzehnte umfassenden Studienlage gibt es zur präventiven oder therapeutischen Nutzung von  $\omega$ 3FS noch erheblichen Forschungsbedarf. So ist nach wie vor unklar, welche Effekte deutlich höhere als die bisher üblichen Dosierungen hätten. Auch die Negativbewertung der EMA (siehe oben) (23) bezieht sich nur auf Dosierungen von 1 g/Tag. Ebenfalls weitestgehend unbekannt sind die Bedeutung des  $\omega$ 3FS-Baseline-Status, der Einfluss der zeitgleich mit der Nahrung aufgenommenen  $\omega$ 6-Fettsäuren sowie die über die intestinale Mikrobiota vermittelten Wirkungen. Trotz ihrer unstrittigen physiologischen Relevanz besitzen die  $\omega$ 3FS ein therapeutisches Potenzial, das bisher klinisch noch nicht genutzt werden kann. Hier könnten personalisierte Ansätze und die Identifizierung prädiktiver Faktoren zielführend sein. Vielversprechend sind auch innovative technologische und biochemische Verfahren, um die Bioverfügbarkeit peroral eingenommener  $\omega$ 3FS im Vergleich zu den heute verfügbaren Präparaten deutlich zu steigern.

### Fazit für die Praxis

Aufgrund der aktuellen Datenlage gibt es keine Rationale dafür, die derzeit verfügbaren  $\omega$ 3FS-Supplemente bei irgendeiner Patientengruppe zur Senkung des kardiovaskulären Risikos zu empfehlen. Gleiches gilt für die Anwendung zur Prophylaxe oder Therapie von Krebs, Demenzen, neurodegenerativen Erkrankungen, Depressionen, Tumorkachexie und für die unspezifische Anwendung bei kritisch Kranken. Möglicherweise vorteilhaft ist die (hochdosierte)  $\omega$ 3FS-Supplementation in

Schwangerschaft und Stillzeit zur Prophylaxe von Atopie und Frühgeburtlichkeit sowie bei Intensivpatienten mit ARDS, ALI oder Verbrennungstrauma. Die einzigen evidenzbasierten Indikationen für  $\omega$ 3FS-Supplemente sind die Anwendung bei bestimmten Stadien der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) und mit Einschränkungen die Zweitlinientherapie bei Hypertriglyceridämie.

### Literatur

- 1 Abdelhamid AS, Martin N, Bridges C et al.: Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; Issue 7: CD012345.
- 2 Bowman L, Mafham M, Wallendszus K et al.: Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018; 379: 1529-1539.
- 3 Aung T, Halsey J, Kromhout D et al.: Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks. Meta-analysis of 10 trials involving 77 917 individuals. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 225-234.
- 4 Burckhardt M, Herke M, Wustmann T. Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; Issue 4: CD009002.
- 5 Yurko-Mauro K, Alexander DD, Van Elswyk ME: Docosahexaenoic acid and adult memory: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0120391.
- 6 Podlogar J, Smollich M: Mikronährstoff-Supplementation bei altersabhängiger Makuladegeneration (AMD): Evidenz jenseits von AREDS? *Med Monatsschr Pharm* 2017; 5: 197-201.
- 7 Appleton KM, Sallis HM, Perry R et al.:  $\omega$ -3 Fatty acids for major depressive disorder in adults: an abridged Cochrane review. *BMJ Open* 2016; 6: e010172.
- 8 Arends J, Bachmann P, Baracos V et al.: ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 2017; 36: 11-48.
- 9 Lavriv DS, Neves PM, Ravasco P: Should omega-3 fatty acids be used for adjuvant treatment of cancer cachexia? *Clin Nutr ESPEN* 2018; 25: 18-25.  
(Zitate 10–24 siehe folgende Seite.)



- 10 Mochamat, Cuhls H, Marinova M et al.: A systematic review on the role of vitamins, minerals, proteins, and other supplements for the treatment of cachexia in cancer: a European Palliative Care Research Centre cachexia project. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017; 8: 25-39.
- 11 Gunaratne AW, Makrides M, Collins CT. Maternal prenatal and/or postnatal n-3 long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) supplementation for preventing allergies in early childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; Issue 7: CD010085.
- 12 Bisgaard H, Stokholm J, Chawes BL et al.: Fish oil-derived fatty acids in pregnancy and wheeze and asthma in offspring. *N Engl J Med* 2016; 375: 2530-2539.
- 13 Kar S, Wong M, Rogozinska E et al.: Effects of omega-3 fatty acids in prevention of early preterm delivery: a systematic review and metaanalysis of randomized studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 198: 40-46.
- 14 Rangel-Huerta OD, Gil A: Effect of omega-3 fatty acids on cognition: an updated systematic review of randomized clinical trials. *Nutr Rev* 2018; 76: 1-20.
- 15 Singer P, Blaser AR, Berger MM et al.: ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2018; 38: 48-79.
- 16 Kagan I, Cohen J, Stein M et al.: Preemptive enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and antioxidants in severe multiple trauma: a prospective, randomized, double-blind study. *Intensive Care Med* 2015; 41: 460-469.
- 17 Tihista S, Echavarría E. Effect of omega 3 polyunsaturated fatty acids derived from fish oil in major burn patients: A prospective randomized controlled pilot trial. *Clin Nutr* 2018; 37: 107-112.
- 18 Taylor BE, McClave SA, Martindale RG et al.: Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *Crit Care Med* 2016; 44: 390-438.
- 19 Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al.: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43: 304-377.
- 20 Manson JE, Cook NR, Lee IM et al.: Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *NEJM* 2019; 380: 23-32.
- 21 Batt DL, Steg G, Miller M et al.: Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380: 11-22.
- 22 European Medicines Agency (EMA): Omega-3 fatty acid medicines no longer considered effective in preventing heart disease: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/omega-3-fatty-acid-medicines-omega-3-fatty-acid-medicines-no-longer-considered-effective-preventing\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/omega-3-fatty-acid-medicines-omega-3-fatty-acid-medicines-no-longer-considered-effective-preventing_en.pdf) (letzter Zugriff: 2. Mai 2019). EMA/19056/2019; London, 14. Dezember 2018.
- 23 European Medicines Agency (EMA): EMA confirms omega-3 fatty acid medicines are not effective in preventing further heart problems after a heart attack: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-confirms-omega-3-fatty-acid-medicines-are-not-effective-preventing-further-heart-problems-after\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-confirms-omega-3-fatty-acid-medicines-are-not-effective-preventing-further-heart-problems-after_en.pdf) (letzter Zugriff: 2. Mai 2019). EMA/186168/2019; London, 29. März 2019.
- 24 Catapano AL, Graham I, de Backer G et al.: ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999-3058.

### Interessenkonflikte

Der Autor erhielt für eine Vortragstätigkeit von Bayer ein Honorar (2015).

Prof. Dr. rer. nat. Martin Smollich, Lübeck  
martin.smollich@uni-luebeck.de

Dieser Artikel wurde am 7. Mai 2019 vorab online veröffentlicht.

## Neue Arzneimittel

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu neu zugelassenen Arzneimitteln oder zu neu zugelassenen Indikationen. Ziel ist es, den Ärzten zeitnah Informationen zu diesen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen, zunächst bei **Markteinführung** sowie nach der **frühen Nutzenbewertung** durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (§ 35a Absatz 1 SGB V). „Neue Arzneimittel“ bei Markteinführung enthält Informationen basierend auf dem Europäischen Öffentlichen Bewertungsbericht (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie weiteren bei Markteinführung vorliegenden Daten aus klinischen Studien. Nach Abschluss der frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen des neuen Arzneimittels und seine therapeutische Bedeutung auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG, der Stellungnahme der AkdÄ und des Beschlusses des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung dargestellt („Update – Neue Arzneimittel“).

## Melatonin (Slenyto®)

### Zugelassene Indikation

Slenyto® (retardiertes Melatonin) ist indiziert für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2–18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung (ASS) und/oder Smith-Magenis-Syndrom (SMS), wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren.

### Markteinführung

Slenyto® (retardiertes Melatonin) erhielt die „positive Opinion“ des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) am 26. Juli 2018. Die deutsche Markteinführung war am 15. Januar 2019.

### Bewertung

Slenyto® (retardiertes Melatonin) wurde im Rahmen einer „Paediatric Use Marketing Authorisation“ (PUMA) zugelassen. Der Wirkstoff ist bekannt und bereits für Erwachsene zugelassen. Die vorliegende Zulassung deckt einen „unmet clinical need“, da diesen Patienten bisher unretardiertes Melatonin off-label verschrieben wurde.

### Wirksamkeit in der Zulassungsstudie

Die pivotale Studie ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Zunächst erfolgte eine einfach verblindete zweiwöchige Placebo-Run-in-Phase, auf welche die doppelblinde Wirksamkeits-/Sicherheitsphase von 13 Wochen folgte. Darauf folgten 13 Wochen Open-Label-Behandlung und danach weitere 78 Wochen Open-Label-Behandlung mit optionaler Dosisescalation und schließlich eine zweiwöchige einfach verblindete Placebo-Run-out-Phase, um einen eventuellen Entzug zu beurteilen. Die Patienten bekamen initial 2 mg retardiertes Melatonin (rM) abends, mit

der Option auf 5 mg oder auch 10 mg zu eskalieren (aber auch wieder zu reduzieren). Insgesamt lag die Studiendauer bei 2,2 Jahren.

Der primäre Endpunkt war die Gesamtschlafdauer. Sekundäre Endpunkte waren u. a. Schlaflatenz, Häufigkeit nächtlichen Erwachens und Dauer der Wachphasen nach dem Einschlafen.

Es wurden insgesamt 125 Kinder mit ASS (n = 121) oder SMS (n = 4) eingeschlossen. Das mittlere Alter war 8,7 ( $\pm$  Standardabweichung 4,15) Jahre, 73,6 % waren Jungen.

**Tabelle 1: Ausgewählte Ergebnisse der Zulassungsstudie nach Ende der doppelblinden Studienphase**

| Primäre Analyse<br>Full Analysis Set<br>(FAS)<br>Änderung von<br>Baseline zu<br>Woche 15                           | Retardiertes<br>Melatonin     | Placebo                      | Vergleich retardiertes<br>Melatonin vs. Placebo:<br>geschätzter<br>Behandlungsunterschied | p-Wert |
|--|-------------------------------|------------------------------|---|--------|
| Patienten (n)  | 52                            | 48                           |   |        |
| Gesamtschlafzeit<br>in Minuten (adjustierter<br>Mittelwert) <sup>1</sup>   | +51,16<br>(+30,42 bis -71,90) | +18,73<br>(-2,72 bis +40,19) | +32,43<br>(+2,48 bis +62,38)  | 0,034  |
| Schlaflatenz in<br>Minuten (adjustierter<br>Mittelwert) <sup>1</sup>   | -37,88<br>(-51,40 bis -24,36) | -12,58<br>(-26,47 bis +1,31) | -25,30<br>(-44,71 bis -5,90)  | 0,011  |
| Dauer der Wach-<br>phasen nach dem<br>Einschlafen in<br>Minuten<br>(Änderung zu<br>Baseline) $\pm$ SD <sup>2</sup> | -13,70 $\pm$ 29,9             | -7,77 $\pm$ 15,39            | +0,08<br>(-7,02 bis +6,86) <sup>1</sup>   | 0,981  |
| Häufigkeit nächtlichen<br>Erwachens  | -0,30 $\pm$ 0,696             | -0,23 $\pm$ 0,757            | -0,09<br>(-0,35 bis +0,16) <sup>1</sup>   | 0,474  |

<sup>1</sup>95 % Konfidenzintervall; <sup>2</sup>Standardabweichung.

Es liegen weitere Daten für 79 Patienten vor, welche 39 Wochen eine Open-Label-Behandlung absolvierten. Hier stellten sich sowohl in der Gruppe der Patienten aus dem rM-Arm als auch dem Placebo-Arm ähnliche Veränderungen ein.

**Tabelle 2: Ausgewählte Ergebnisse der Zulassungsstudie nach 39 Wochen Open-Label-Behandlung**

| nach 39 Wochen Open-Label-<br>Behandlung | geschätzte Änderung zu Baseline $\pm$ SD | p-Wert  |
|--|--|---------|
| Gesamtschlafzeit in Minuten              | 44,35 $\pm$ 13,93                        | 0,002   |
| Schlaflatenz in Minuten                  | -41,36 $\pm$ 6,64                        | 0,009   |
| Häufigkeit nächtlichen Erwachens         | -0,39 $\pm$ 0,096                        | < 0,001 |

Ebenfalls verbesserte sich die Tagesmüdigkeit und Lebensqualität der Bezugspersonen.

## Ausgewählte Nebenwirkungen

Etwa 84,2 % der Patienten erlitten Nebenwirkungen während der Studie. Diese waren jedoch insgesamt milder Ausprägung. Am häufigsten waren dies Erschöpfung, morgendliche Müdigkeit, Somnolenz, plötzliche Schlafattacken und Kopfschmerzen.

Die Langzeitsicherheit der Melatonin-Anwendung bei Kindern ist jedoch bisher nicht umfassend untersucht. Da es am Ende der Pubertät zu einem Abfall der endogenen Melatonin-Produktion kommt, könnte die exogene Melatonin-Zufuhr durch supraphysiologische Plasmakonzentrationen die Pubertät verzögern.

## Fazit

Retardiertes Melatonin scheint aufgrund dieser Ergebnisse eine wirksame und sichere Therapie für pädiatrische Patienten mit ASS oder SMS und Schlafstörungen zu sein, bei denen Schlafhygienemaßnahmen nicht wirksam waren. Insbesondere stellt es eine zugelassene medikamentöse Therapie in altersgerechter Darreichungsform dar, sodass ein Off-Label-Use von anderen, eigentlich ungeeigneten Präparaten in dieser pädiatrischen Population endlich nicht mehr notwendig ist.

Die Kinder schlafen im Mittel 25 Minuten schneller ein und 32 Minuten länger. Für die Praxis ist es jedoch weiterhin wichtig, diejenigen Patienten zu identifizieren, welche nicht auf Melatonin ansprechen und entsprechend alternative Therapien einzuleiten.

## Dosierung und Kosten

| Darreichungsform              | Dosis <sup>1</sup> | Kosten pro Jahr <sup>2</sup> |
|-------------------------------|--------------------|------------------------------|
| 1 mg, 5 mg<br>Retardtabletten | 2 mg <sup>3</sup>  | 1012,51 €                    |
|                               | 5 mg               | 1997,04 €                    |
|                               | 10 mg <sup>4</sup> | 3994,07 €                    |

Stand Lauer-Tabax: 15.03.2019.

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates; <sup>3</sup>Anfangsdosis, <sup>4</sup>maximale Dosis.

## Weiterführende Informationen

Das IQWiG wurde am 15. Januar 2019 mit der Bewertung des Zusatznutzens beauftragt, über den der [G-BA](#) entscheiden wird. Sollte sich die AkdÄ mit einer Stellungnahme äußern, wird diese auf der [AkdÄ-Website](#) veröffentlicht.

## Quelle

[Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht \(EPAR\) Slenyto®](#), erschienen am 10. Oktober 2018. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am 29. März 2019 vorab online veröffentlicht.

## Galcanezumab (Emgality®) ▼<sup>1</sup>

### Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Galcanezumab (Emgality®) ist als subkutane Injektion zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat zugelassen.

Galcanezumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper, der in Ovarialzellen chinesischer Hamster (CHO) hergestellt wird. Er bindet an das Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP) und hindert dieses somit an der Aktivierung seines Rezeptors, der in der Pathophysiologie der Migräne eine zentrale Rolle spielt. CGRP ist ein Neuropeptid, das die nozizeptive Signalübertragung reguliert und als Vasodilatator wirkt. Der CGRP-Spiegel steigt während eines Migräneanfalls an und normalisiert sich beim Abklingen der Kopfschmerzen.

Galcanezumab wird subkutan am Abdomen, am Oberschenkel, an der Außenseite des Oberarms oder in den Gesäßbereich appliziert. Patienten sollen nach angemessener Schulung Galcanezumab selbst verabreichen. Die empfohlene Dosis beträgt 120 mg Galcanezumab einmal monatlich, die Behandlung wird mit einer Initialdosis von 240 mg (zwei Injektionen zu je 120 mg am selben Tag) eingeleitet. Galcanezumab muss im Kühlschrank bei 2–8°C gelagert werden. Ungekühlt kann das Arzneimittel bis zu sieben Tage bei bis zu 30 °C gelagert werden.

### Markteinführung

Galcanezumab (Emgality®) ist seit dem 1. April 2019 in der o. g. Indikation auf dem deutschen Markt.

### Bewertung

Galcanezumab ist der *zweite* monoklonale Antikörper, der sich spezifisch gegen das Migräne auslösende Neuropeptid Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP) richtet. **Galcanezumab reduziert die durchschnittlichen Migränetage um 4,2–4,7 Tage pro Monat (bei episodischer Migräne, EM) und um 4,6–4,8 Tage pro Monat (bei chronischer Migräne, CM).** Der Unterschied zu Placebo (Reduktion um 2,3–2,8 Tage bei EM und um 2,7 Tage bei CM) ist statistisch signifikant. Unter Galcanezumab wird eine mindestens 50-prozentige Reduktion der monatlichen Migränetage bei etwa 28 % der Patienten mit CM (versus 15 % unter Placebo; NNT = 8) sowie bei 57–62 % der Patienten mit EM (versus 36–37 % unter Placebo; NNT = 4) berichtet. Auch Begleitsymptome wie Übelkeit, Erbrechen oder Lichtempfindlichkeit sollen durch Galcanezumab im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant verbessert werden. Galcanezumab **verringerte statistisch signifikant besser als Placebo die Anzahl der Tage, an denen eine akute Migränemedikation erforderlich war:** bei CM im Mittel um 4,7 (120 mg) bzw. 4,3 (240 mg) Tage versus 2,2 Tage unter Placebo, bei EM im Mittel um 3,7–4 (120 mg) bzw. 3,7 (240 mg) Tage versus 2 Tage unter Placebo.

<sup>1</sup> Dieses Arzneimittel unterliegt einer **zusätzlichen Überwachung**. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie **Schmerzen (10,1 % unter 120 mg, 11,6 % unter 240 mg) und Reaktionen an der Injektionsstelle (9,9 % bzw. 14,5 %)** traten sehr häufig auf. Vertigo, Obstipation und Pruritus waren unter Galcanezumab häufiger als unter Placebo.

Galcanezumab bietet – wie bereits der erste CGRP-Rezeptorantagonist Erenumab<sup>2</sup> – gegenüber den verfügbaren Alternativen zur Migräneprophylaxe einen vergleichbaren Effekt. Der Vorteil gegenüber bisher verfügbaren Wirkstoffen scheint in der besseren Verträglichkeit zu liegen. Ein weiterer Vorteil könnte die **vierwöchentliche Applikation sein**, die allerdings **subkutan** erfolgen muss. Es gibt **keinen direkten Vergleich der beiden verfügbaren** CGRP-Rezeptorantagonisten Erenumab und Galcanezumab.

CGRP hat eine ausgeprägte vasodilatatorische Wirkung. Die Hemmung seines Rezeptors birgt daher theoretisch **das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse**, das bei Migräne ohnehin gering erhöht ist. Die verfügbaren Studien ergaben keine eindeutigen Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, allerdings wurden Patienten > 65 Jahre oder mit kardiovaskulären Ereignissen in der Vorgeschichte ausgeschlossen. **Die Risiken einer langfristigen Blockade von CGRP** mit Galcanezumab – insbesondere hinsichtlich kardiovaskulärer Nebenwirkungen – können zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend beurteilt werden, da Langzeitdaten zur Anwendung von Galcanezumab fehlen (kein Patient hat in den Zulassungsstudien das Arzneimittel länger als zwölf Monate bekommen). Der Einsatz von Galcanezumab sollte daher vorerst nur nach Versagen anderer Arzneimittel zur Migräneprophylaxe oder bei Unverträglichkeit erfolgen.

### Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Galcanezumab wurde in zwei Zulassungsstudien bei episodischer Migräne (EVOLVE-1 und EVOLVE-2) sowie in einer Zulassungsstudie bei chronischer Migräne (REGAIN) untersucht.

Als primärer Endpunkt wurde die durchschnittliche Änderung der Anzahl der Migränetage pro Monat erhoben. Sekundäre Endpunkte waren u. a. die Ansprechrate (der Anteil der Patienten, die eine mindestens 50-, 75- und 100-prozentige Reduktion der Migränetage pro Monat erreichten) sowie die durchschnittliche Änderung der Anzahl der Tage mit akuter Migränemedikation im Vergleich zum Studienbeginn. Zudem wurden patientenrelevante Endpunkte wie der Einfluss auf die Beeinträchtigung der täglichen Aktivität (die durchschnittliche Änderung des Role Function-Restrictive-Score im Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ) sowie im Migraine Disability Assessment (MIDAS)) und die Patienteneinschätzung der subjektiven Symptomschwere erhoben (Patient Global Impression of Severity (PGI-S)).

Die internationalen, multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien EVOLVE-1 und -2 schlossen *Patienten mit episodischer Migräne* (EM) mit oder ohne Aura ein, die in den vorausgegangenen drei Monaten 4–14 Migränetage pro Monat und mindestens zwei Migräneattacken hatten. Die Ausgangsbefunde wurden mittels eines elektronischen Tagebuchs über 30–40 Tage erhoben, daran schloss sich eine Behandlungsphase von sechs Monaten an. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1:1 randomisiert und erhielten subkutan alle vier Wochen Placebo, 120 mg

<sup>2</sup>Vgl. Neue Arzneimittel Erenumab vom 14.12.2018: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv-INN/201808-Aimovig.pdf>.

Galcanezumab (nach Initialdosis von 240 mg) oder 240 mg Galcanezumab, stratifiziert nach geografischer Region und Häufigkeit der Migränetage pro Monat.

In die EVOLVE-1 wurden 862 Patienten randomisiert, nur 858 davon bekamen mindestens eine Dosis der Studienmedikation: Placebo (n = 433), 120 mg Galcanezumab (n = 213) oder 240 mg (n = 212) Galcanezumab. Die Patienten waren in den Galcanezumab-Armen im Median 40 Jahre alt und im Placebo-Arm im Median 41 Jahre alt und zu 84 % weiblich. Die mittlere Migränehäufigkeit bei Studienbeginn betrug etwa 9 Migränetage pro Monat, an im Mittel 7 davon erfolgte die Einnahme von migränespezifischer Medikation. 81,9 % der Patienten schlossen die doppelblinde Behandlungsphase ab (351 im Placebo-Arm, 177 im 120-mg-Arm und 175 im 240-mg-Arm).

In die EVOLVE-2 wurden 922 Patienten randomisiert, nur 915 davon bekamen mindestens eine Dosis der Studienmedikation: Placebo (n = 461), 120 mg Galcanezumab (n = 231) oder 240 mg (n = 223) Galcanezumab. Die Patienten waren in den Galcanezumab-Armen im Median 41 Jahre alt und im Placebo-Arm im Median 42 Jahre alt und zu 85 % weiblich. Die mittlere Migränehäufigkeit bei Studienbeginn betrug etwa 9 Migränetage pro Monat, an im Mittel 7,5 davon erfolgte die Einnahme von migränespezifischer Medikation. 85,8 % der Patienten schlossen die doppelblinde Behandlungsphase ab (387 im Placebo-Arm, 203 im 120-mg-Arm und 195 im 240-mg-Arm).

In die internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte REGAIN-Studie wurden *Patienten mit chronischer Migräne (CM)* mit oder ohne Aura und mit  $\geq 15$  Kopfschmerztagen/Monat und davon  $\geq 8$  Migränetagen/Monat in den vorausgegangenen drei Monaten eingeschlossen. Sie wurden im Verhältnis 2:1:1 randomisiert und erhielten subkutan alle vier Wochen Placebo (n = 558), 120 mg Galcanezumab (n = 278; nach Initialdosis von 240 mg) oder 240 mg Galcanezumab (n = 277), stratifiziert nach geografischer Region und Häufigkeit der Migränetage pro Monat. Die Patienten waren in den Galcanezumab-Armen im Median 40 Jahre alt und im Placebo-Arm im Median 41 Jahre alt und zu 83 % bzw. 87 % weiblich. Die mittlere Migränehäufigkeit bei Studienbeginn betrug etwa 19 Migränetage pro Monat, an im Mittel 15 davon erfolgte die Einnahme von migränespezifischer Medikation. Bei 63,8 % der Patienten wurde ein Übergebrauch von Akutmedikation berichtet. 77,8 % der Patienten hatten bereits mindestens eine medikamentöse Migräneprophylaxe, bei 29,5 % davon hatten bereits mindestens zwei Behandlungsoptionen versagt. Nach einer Beobachtungsphase von 30–40 Tagen, in der die Ausgangsbefunde erhoben wurden, erfolgte die Behandlungsphase über zwölf Wochen.

In allen drei Zulassungsstudien zeigten sich signifikante Unterschiede unter beiden Dosierungen von Galcanezumab im Vergleich zu Placebo bezüglich patientenrelevanter Wirksamkeitsendpunkte wie u. a. Reduktion der monatlichen Akutmedikationstage, der Ansprechraten sowie der Beeinträchtigung der täglichen Aktivität und der subjektiven Symptomschwere (Tabellen 1 bis 3). Bei EM reduzierte Galcanezumab die Anzahl der durchschnittlichen monatlichen Migränetage um 4,3 – 4,7 Tage (120 mg) bzw. 4,6 Tage (240 mg). Der Unterschied zu Placebo war statistisch signifikant. Zudem erreichte mehr als die Hälfte der Patienten unter Galcanezumab eine mindestens 50-prozentige Reduktion der monatlichen Migränetage. Dies entspricht einer Number needed to treat (NNT)

Tabelle 1: Endpunkte der Zulassungsstudie EVOLVE-1 an Patienten mit episodischer Migräne

| Endpunkt   | Galcanezumab<br>120 mg<br>n = 210 | Galcanezumab<br>240 mg<br>n = 208 | Placebo<br>n = 425      | Behandlungsunterschied<br>(95 % Konfidenzintervall),<br>p-Wert                           |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|--|
| <b>monatliche Migränetage</b>  |                                   |                                   |                         |  |
| mittlerer Ausgangswert   | 9,21                              | 9,14                              | 9,08                    | –  |
| mittlere Änderung nach 6 Monaten (LSM)   | –4,73<br>(–5,31; –4,16)           | –4,57<br>(–5,15; –3,99)           | –2,81<br>(–3,28; –2,34) | 120 mg:<br>–1,92 (–2,48; –1,37), p < 0,001<br>240 mg:<br>–1,76 (–2,31; –1,20), p < 0,001 |
| <b>≥ 50-prozentige Reduktion der monatlichen Migränetage</b>                           |                                   |                                   |                         |  |
| Responder  | 62,3 %                            | 60,9 %                            | 38,6 %                  | 120 mg:<br>OR 2,63 (2,05; 3,37), p < 0,001<br>240 mg:<br>OR 2,48 (1,94; 3,18), p < 0,001 |
| <b>≥ 75-prozentige Reduktion der monatlichen Migränetage</b>                           |                                   |                                   |                         |  |
| Responder  | 38,8 %                            | 38,5 %                            | 19,3 %                  | 120 mg:<br>OR 2,65 (2,04; 3,45), p < 0,001<br>240 mg:<br>OR 2,62 (2,01; 3,41), p < 0,001 |
| <b>100-prozentige Reduktion der monatlichen Migränetage</b>                            |                                   |                                   |                         |  |
| Responder  | 15,6 %                            | 14,6 %                            | 6,2 %                   | 120 mg:<br>OR 2,80 (1,96; 4,01), p < 0,001<br>240 mg:<br>OR 2,61 (1,81; 3,75), p < 0,001 |
| <b>monatliche Akutmedikationstage</b>  |                                   |                                   |                         |  |
| mittlerer Ausgangswert   | 7,42                              | 7,34                              | 7,38                    | –  |
| mittlere Änderung nach 6 Monaten (LSM)   | –3,96                             | –3,76                             | –2,15                   | 120 mg:<br>–1,81 (–2,28; –1,33), p < 0,001<br>240 mg:<br>–1,61 (–2,09; –1,14), p < 0,001 |
| <b>Beeinträchtigung der täglichen Aktivität (Role Function-Restrictive-Score, MSQ)</b> |                                   |                                   |                         |  |
| mittlere Änderung in den Monaten 4–6 (LSM)   | 32,4                              | 32,1                              | 24,7                    | 120 mg:<br>7,74 (5,20; 10,28), p < 0,001<br>240 mg:<br>7,4 (4,83; 9,97), p < 0,001       |
| <b>Beeinträchtigung der täglichen Aktivität (MIDAS)</b>                                |                                   |                                   |                         |  |
| mittlere Änderung nach 6 Monaten (LSM)   | –21,16                            | –20,06                            | –14,87                  | 120 mg:<br>–6,29 (–9,45; –3,13), p < 0,001<br>240 mg:<br>–5,19 (–8,39; –1,98), p = 0,002 |
| <b>Subjektive Beeinträchtigung (PGI-S)</b>   |                                   |                                   |                         |  |
| mittlere Änderung in den Monaten 4–6 (LSM)   | –1,59                             | –1,55                             | –1,27                   | 120 mg:<br>–0,32 (–0,52; –0,12), p = 0,002<br>240 mg:<br>–0,28 (–0,48; –0,07), p = 0,008 |

LSM: Least Square Mean; MIDAS: Migraine Disability Assessment, höhere Werte weisen auf eine schlechtere Funktionsfähigkeit; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire – der Role Function-Restrictive-Score hat einen Wertebereich von 0 bis 100, höhere Werte zeigen eine geringere Einschränkung bei der Durchführung alltäglicher Aktivitäten; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; OR: Odds Ratio.



Tabelle 2: Endpunkte der Zulassungsstudie EVOLVE-2 an Patienten mit episodischer Migräne

| Endpunkt   | Galcanezumab<br>120 mg<br>n = 226 | Galcanezumab<br>240 mg<br>n = 220 | Placebo<br>n = 450      | Behandlungsunterschied<br>(95 % Konfidenzintervall),<br>p-Wert                             |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|--|
| <b>monatliche Migränetage</b>  |                                   |                                   |                         |  |
| mittlerer Ausgangswert   | 9,07                              | 9,06                              | 9,19                    | –  |
| mittlere Änderung nach 6 Monaten (LSM)   | –4,29<br>(–4,79; –3,80)           | –4,18<br>(–4,68; –3,67)           | –2,28<br>(–2,67; –1,88) | 120 mg:<br>–2,02 (–2,55; –1,48), p < 0,001<br>240 mg:<br>–1,90 (–2,44; –1,36), p < 0,001   |
| <b>≥ 50-prozentige Reduktion der monatlichen Migränetage</b>                           |                                   |                                   |                         |  |
| Responder  | 59,3 %                            | 56,5 %                            | 36,0 %                  | 120 mg:<br>OR 2,60 (2,03; 3,32), p < 0,001<br>240 mg:<br>OR 2,31 (1,81; 2,96), p < 0,001   |
| <b>≥ 75-prozentige Reduktion der monatlichen Migränetage</b>                           |                                   |                                   |                         |  |
| Responder  | 33,5 %                            | 34,3 %                            | 17,8 %                  | 120 mg:<br>OR 2,34 (1,78; 3,06), p < 0,001<br>240 mg:<br>OR 2,42 (1,84; 3,17), p < 0,001   |
| <b>100-prozentige Reduktion der monatlichen Migränetage</b>                            |                                   |                                   |                         |  |
| Responder  | 11,5 %                            | 13,8 %                            | 5,7 %                   | 120 mg:<br>OR 2,16 (1,50; 3,12), p < 0,001<br>240 mg:<br>OR 2,67 (1,87; 3,81), p < 0,001   |
| <b>monatliche Akutmedikationstage</b>  |                                   |                                   |                         |  |
| mittlerer Ausgangswert   | 7,47                              | 7,47                              | 7,62                    | –  |
| mittlere Änderung nach 6 Monaten (LSM)   | –3,67                             | –3,63                             | –1,85                   | 120 mg:<br>–1,82 (–2,29; –1,36), p < 0,001<br>240 mg:<br>–1,78 (–2,25; –1,31), p < 0,001   |
| <b>Beeinträchtigung der täglichen Aktivität (Role Function-Restrictive-Score, MSQ)</b> |                                   |                                   |                         |  |
| mittlere Änderung in den Monaten 4–6 (LSM)   | 28,47                             | 27,04                             | 19,65                   | 120 mg:<br>8,82 (6,33; 11,31), p < 0,001<br>240 mg:<br>7,39 (4,88; 9,90), p < 0,001        |
| <b>Beeinträchtigung der täglichen Aktivität (MIDAS)</b>                                |                                   |                                   |                         |  |
| mittlere Änderung nach 6 Monaten (LSM)   | –21,17                            | –20,24                            | –12,02                  | 120 mg:<br>–9,15 (–12,61; –5,69), p < 0,001<br>240 mg:<br>–8,22 (–11,71; –4,72), p < 0,001 |
| <b>Subjektive Symptomschwere (PGI-S)</b>   |                                   |                                   |                         |  |
| mittlere Änderung in den Monaten 4–6 (LSM)   | –1,22                             | –1,17                             | –0,94                   | 120 mg:<br>–0,29 (–0,47; –0,11), p = 0,002<br>240 mg:<br>–0,23 (–0,41; –0,05), p = 0,012   |

LSM: Least Square Mean; MIDAS: Migraine Disability Assessment, höhere Werte weisen auf eine schlechtere Funktionsfähigkeit; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire – der Role Function-Restrictive-Score hat einen Wertebereich von 0 bis 100, höhere Werte zeigen eine geringere Einschränkung bei der Durchführung alltäglicher Aktivitäten; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; OR: Odds Ratio.

Tabelle 3: Endpunkte der Zulassungsstudie REGAIN an Patienten mit chronischer Migräne

| Endpunkt   | Galcaezumab<br>120 mg<br>n = 273 | Galcaezumab<br>240 mg<br>n = 270 | Placebo<br>n = 535      | Behandlungsunterschied<br>(95 % Konfidenzintervall),<br>p-Wert                           |
|--|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------|--|
| <b>monatliche Migränetage</b>  |                                  |                                  |                         |  |
| mittlerer Ausgangswert   | 19,36                            | 19,17                            | 19,55                   | –  |
| mittlere Änderung nach 12 Wochen   | –4,83<br>(–5,69; –3,97)          | –4,62<br>(–5,47; –3,76)          | –2,74<br>(–3,45; –2,03) | 120 mg:<br>–2,09 (–2,92; –1,26), p < 0,001<br>240 mg:<br>–1,88 (–2,71; –1,05), p < 0,001 |
| <b>≥ 50-prozentige Reduktion der monatlichen Migränetage</b>                           |                                  |                                  |                         |  |
| Responder  | 27,6 %                           | 27,5 %                           | 15,4 %                  | 120 mg:<br>OR 2,09 (1,56; 2,80), p < 0,001<br>240 mg:<br>OR 2,08 (1,55; 2,78), p < 0,001 |
| <b>≥ 75-prozentige Reduktion der monatlichen Migränetage</b>                           |                                  |                                  |                         |  |
| Responder  | 7,0 %                            | 8,8 %                            | 17,8 %                  | 120 mg:<br>OR 1,60 (1,04; 2,46), p = 0,03<br>240 mg:<br>OR 2,04 (1,36; 3,06), p < 0,001  |
| <b>100-prozentige Reduktion der monatlichen Migränetage</b>                            |                                  |                                  |                         |  |
| Responder  | 0,7 %                            | 1,3 %                            | 0,5 %                   | 120 mg:<br>OR 1,37 (0,43; 4,37), p = 0,597<br>240 mg:<br>OR 2,61 (0,97; 7,04), p = 0,058 |
| <b>monatliche Akutmedikationstage</b>  |                                  |                                  |                         |  |
| mittlerer Ausgangswert   | 15,12                            | 14,49                            | 15,51                   | –  |
| mittlere Änderung nach 3 Monaten (LSM)   | –4,74                            | –4,25                            | –2,23                   | 120 mg:<br>–2,51 (–3,27; –1,76), p < 0,001<br>240 mg:<br>–2,01 (–2,77; –1,26), p < 0,001 |
| <b>Beeinträchtigung der täglichen Aktivität (Role Function-Restrictive-Score, MSQ)</b> |                                  |                                  |                         |  |
| mittlere Änderung nach 3 Monaten (LSM)   | 21,81                            | 23,05                            | 16,76                   | 120 mg:<br>5,06 (2,12; 7,99), p < 0,001<br>240 mg:<br>6,29 (3,03; 9,55), p < 0,001       |
| <b>Beeinträchtigung der täglichen Aktivität (MIDAS)</b>                                |                                  |                                  |                         |  |
| mittlere Änderung nach 6 Monaten (LSM)   | –20,27                           | –17,02                           | –11,53                  | 120 mg:<br>–8,74 (–16,39; –1,08), p = 0,025<br>240 mg:<br>–5,49 (–13,10; 2,12), p > 0,05 |
| <b>Subjektive Symptomschwere (PGI-S)</b>   |                                  |                                  |                         |  |
| mittlere Änderung nach 3 Monaten (LSM)   | –0,76                            | –0,91                            | –0,62                   | 120 mg:<br>–0,14 (–0,34; 0,06), p = 0,181<br>240 mg:<br>–0,28 (–0,48; –0,08), p = 0,006  |

LSM: Least Square Mean; MIDAS: Migraine Disability Assessment, höhere Werte weisen auf eine schlechtere Funktionsfähigkeit; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire – der Role Function-Restrictive-Score hat einen Wertebereich von 0 bis 100, höhere Werte zeigen eine geringere Einschränkung bei der Durchführung alltäglicher Aktivitäten; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; OR: Odds Ratio.

von 4. Bei CM reduzierte Galcanezumab die Anzahl der durchschnittlichen monatlichen Migränetage um 4,8 Tage (120 mg) bzw. 4,6 Tage (240 mg). Der Unterschied zu Placebo war statistisch signifikant. Unter Galcanezumab erreichte nur etwa ein Viertel der Patienten eine mindestens 50-prozentige Reduktion der monatlichen Migränetage. Dies entspricht einer NNT von 8.

Zwischen den zwei evaluierten Dosierungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede, die höhere Dosierung von 240 mg zeigte in keinem Endpunkt erkennbar bessere Wirksamkeit als die 120-mg-Dosis.

### Ausgewählte Nebenwirkungen

Schmerzen (10,1 % unter 120 mg, 11,6 % unter 240 mg) und Reaktionen an der Injektionsstelle (9,9 % bzw. 14,5 %) traten sehr häufig auf. Die wichtigsten häufigen Nebenwirkungen unter 120 mg waren Vertigo (0,7 %), Obstipation (1,0 %) und Pruritus (0,7 %) und Urtikaria (0,3 %).

In den Zulassungsstudien wurden schwerwiegende kardiovaskuläre unerwünschte Arzneimittelereignisse bei insgesamt sieben Patienten berichtet: akute Myokardinfarkte, Lungenembolie, TIA und instabile Angina pectoris.

### Ausgewählte Warnhinweise/Kontraindikationen/Interaktionen

Galcanezumab könnte einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Nach der Verabreichung kann Vertigo auftreten.

Von der Teilnahme an den klinischen Studien waren ausgeschlossen: ältere Patienten (> 65 Jahre), Patienten mit vorbestehendem Myokardinfarkt, Schlaganfall, tiefen Venenthrombosen, transitorischen ischämischen Attacken, instabiler Angina pectoris, koronarer Bypass-Operation oder anderen durchgeführten Revaskularisierungsverfahren innerhalb der letzten sechs Monaten vor dem Screening sowie Patienten mit einem schwerwiegenden kardiovaskulären Risiko. Für diese Patientengruppen liegen weder Wirksamkeits- noch Sicherheitsdaten vor.

### Dosierung und Kosten

| Darreichungsform                           | Dosis pro Monat <sup>1</sup>  | Kosten pro Jahr <sup>2</sup>                |
|--|---|---|
| 120 mg Injektionslösung in einem Fertigpen | 1. Jahr:<br>1. Monat: 240 mg <sup>3</sup><br>dann: 120 mg<br>ab 2. Jahr: 120 mg | 1. Jahr: 8785,23 €<br>ab 2. Jahr: 8109,44 € |

Stand Lauer-Taxe: 01.05.2019.

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates; <sup>3</sup>Initialdosis.

### Weiterführende Informationen

Das IQWiG wurde am 01.04.2019 mit der Bewertung des Zusatznutzens beauftragt, über den der [G-BA](#) entscheiden wird. Sollte sich die AkdÄ mit einer Stellungnahme äußern, wird diese auf der [AkdÄ-Website](#) veröffentlicht.

**Quelle**

[Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht \(EPAR\) Emgality®](#), erschienen am 14. Februar 2019. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am 2. Mai 2019 vorab online veröffentlicht.

## Fremanezumab (Ajovy®) ▼<sup>1</sup>

### Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Fremanezumab (Ajovy®) ist zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat zugelassen.

Fremanezumab ist ein aus einer murinen Vorläuferzelle gewonnener humanisierter monoklonaler IgG2Δa/κ-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technik in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary, CHO) hergestellt wird. Er bindet selektiv das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) und hindert beide CGRP-Isoformen (α- und β-CGRP) an der Bindung an den CGRP-Rezeptor, der in der Pathophysiologie der Migräne eine zentrale Rolle spielt. CGRP ist ein Neuropeptid, das die nozizeptive Signalübertragung reguliert und als Vasodilatator wirkt. Der CGRP-Spiegel steigt während eines Migräneanfalls an und normalisiert sich beim Abklingen der Kopfschmerzen.

Fremanezumab wird subkutan am Abdomen, am Oberschenkel oder an der Außenseite des Oberarms oder in den Gesäßbereich appliziert. Patienten sollen nach angemessener Schulung Fremanezumab selbst verabreichen. Es stehen zwei Dosierungsoptionen zur Verfügung: 225 mg einmal monatlich (*monatliche Dosierung*) oder 675 mg alle drei Monate (*vierteljährliche Dosierung*). Bei einem Wechsel des Dosierungsplans sollte die erste Dosis des neuen Plans am nächsten geplanten Verabreichungstermin des vorherigen Dosierungsplans verabreicht werden.

Fremanezumab muss im Kühlschrank bei 2–8°C gelagert werden. Ungekühlt kann das Arzneimittel bis zu 24 Stunden bei bis zu 25°C gelagert werden.

### Markteinführung

Fremanezumab (Ajovy®) ist seit dem 15. Mai 2019 in dieser Indikation auf dem deutschen Markt.

### Bewertung

Fremanezumab ist der *dritte* monoklonale Antikörper, der sich spezifisch gegen das Migräne auslösende Neuropeptid Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP) richtet. Fremanezumab **reduzierte in den Phase-III-Studien die durchschnittlichen Migränetage um 3,4–3,7 pro Monat (bei episodischer Migräne, EM) bzw. um 4,9–5,0 pro Monat (bei chronischer Migräne, CM). Placebo reduzierte die Migränetage um 2,2 bzw. 3,2 pro Monat.** Der Unterschied zwischen Fremanezumab und Placebo erreichte statistische Signifikanz. Unter Fremanezumab wurde **eine mindestens 50-prozentige Reduktion der monatlichen Migränetage bei 37,6–40,8 % der Patienten mit CM** (versus 18,1 % unter Placebo; NNT 4–5 pro drei Monate) sowie **bei 44,4–47,7 % der Patienten mit EM** (versus 27,9 % unter Placebo; NNT 5–6 pro drei Monate) berichtet. Fremanezumab verringerte zudem statistisch signifikant stärker als Placebo die Anzahl der Tage, an denen eine akute Migränemedikation erforderlich war: bei CM im Mittel um 3,7–4,2 Tage versus 1,9 Tage unter Placebo, bei EM im Mittel um 2,9–3 Tage versus 1,6 Tage unter

<sup>1</sup> Dieses Arzneimittel unterliegt einer **zusätzlichen Überwachung**. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Placebo. **Nebenwirkungen wie lokale Reaktionen an der Injektionsstelle** – Schmerzen, Verhärtung, Erythem – **traten sehr häufig auf.**

Fremanezumab bietet – wie bereits die ersten zwei CGRP-Rezeptorantagonisten Erenumab und Galcanezumab – gegenüber den verfügbaren Alternativen zur Migräneprophylaxe einen **vergleichbaren Effekt**. Der Vorteil gegenüber bisher verfügbaren Wirkstoffen scheint nach bisherigen Studiendaten in der besseren Verträglichkeit zu liegen. Ein weiterer Vorteil kann die **monatliche und sogar vierteljährliche Applikation** sein, die allerdings subkutan erfolgen muss. Es gibt **keinen direkten Vergleich** der drei verfügbaren Antikörper Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab. CGRP hat eine ausgeprägte vasodilatatorische Wirkung. Die Hemmung seines Rezeptors bzw. der Bindung der CGRP-Liganden birgt **daher theoretisch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse**, das bei Migräne ohnehin gering erhöht ist. Die verfügbaren Studien ergaben keine eindeutigen Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, allerdings wurden Patienten > 70 Jahre oder mit kardiovaskulären Ereignissen in der Vorgeschichte ausgeschlossen. **Die Risiken einer langfristigen Blockade von CGRP** mit Fremanezumab – insbesondere hinsichtlich kardiovaskulärer Nebenwirkungen – können zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend beurteilt werden, da Langzeitdaten zur Anwendung von Fremanezumab fehlen (die maximale Behandlungsdauer in den placebokontrollierten Zulassungsstudien war 181 Tage; in der nicht kontrollierten Langzeitstudie zwölf Monate). Der Einsatz von Fremanezumab sollte daher **vorerst nur nach Versagen anderer Arzneimittel zur Migräneprophylaxe oder bei deren Unverträglichkeit** erfolgen.

### Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Fremanezumab wurde in zwei zwölfwöchigen, multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien an Patienten mit episodischer Migräne (EM) und mit chronischer Migräne (CM) untersucht.

Die Phase-III-Studie an Patienten mit EM (Studie 1) schloss 875 Patienten (742 Frauen, 133 Männer) ein, die in der Screeningphase 6–14 Kopfschmerztage pro Monat aufwiesen und an mindestens vier davon Migräne mit oder ohne Aura hatten oder die ein Triptan oder Ergotamin eingenommen haben. Ausgeschlossen wurden Patienten, die in den letzten vier Monaten vor Screening Botulinumtoxin angewendet haben, Opioide oder Barbiturate an mehr als vier Tage in der Screeningphase angewendet haben oder solche, die auf  $\geq 2$  medikamentöse Migräneprophylaktika nicht angesprochen haben. Die Patienten wurden in einen von drei Behandlungsarmen randomisiert: 675 mg Fremanezumab alle drei Monate und je eine Placebo-Injektion alle vier Wochen zwischen zwei Gaben von Fremanezumab ( $n = 291$ ); Fremanezumab 225 mg einmal monatlich ( $n = 290$ ) oder monatliche Verabreichung von Placebo ( $n = 294$ ). Sie waren im Median 42 Jahre alt (Spanne: 18 bis 70 Jahre). Die mittlere Migränehäufigkeit bei Baseline betrug ca. neun Migränetage pro Monat. Die Anwendung akuter Kopfschmerzmedikation während der Studie war erlaubt, zudem führten etwa 21 % der Patienten ihre präventive Begleitmedikation (z. B. Betablocker, Kalziumantagonisten, Antidepressiva, Antikonvulsiva) fort.

Als primärer Endpunkt wurde die durchschnittliche Änderung der Anzahl der Migränetage pro Monat erhoben. Sekundäre Endpunkte waren u. a. die Ansprechrate (der Anteil der Patienten, die eine mindestens 50-prozentige Reduktion der Migränetage pro Monat erreichten) sowie die durchschnittliche Änderung der Anzahl der Tage mit akuter Kopfschmerzmedikation im Vergleich zum Studienbeginn. Zudem wurde die migränebedingte Beeinträchtigung der täglichen Aktivität anhand des Migraine-Disability-Assessment (MIDAS)-Fragebogens evaluiert.

Fremanezumab senkte in der Studie in beiden Dosierungen statistisch signifikant stärker als Placebo die Anzahl der monatlichen Migränetage sowie der Tage pro Monat mit Akutmedikation gegen Kopfschmerzen. Unter Fremanezumab erreichten statistisch signifikant mehr Patienten eine mindestens 50-prozentige Reduktion der monatlichen Migränetage als unter Placebo, allerdings waren das nur 44,4 bis 47,7 % der Patienten versus 27,9 % der Patienten unter Placebo. Dies entspricht einer Number needed to treat (NNT) von 5–6 pro drei Monate. Auch bezüglich der Beeinträchtigung der täglichen Aktivität war der Unterschied zu Placebo statistisch signifikant (Tabelle 1). Zwischen den zwei evaluierten Dosierungen zeigten sich keine relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit.

In die HALO-Studie (Studie 2) wurden 1130 Patienten mit CM (991 Frauen, 139 Männer) in einen von drei Behandlungsarmen randomisiert: 675 mg Fremanezumab als Anfangsdosis, gefolgt von 225 mg Fremanezumab einmal monatlich ( $n = 379$ ); 675 mg Fremanezumab alle drei Monate und je eine Placebo-Injektion alle vier Wochen zwischen zwei Gaben von Fremanezumab ( $n = 376$ ) oder monatliche Injektion von Placebo ( $n = 375$ ). Einschlusskriterien waren u. a. Migräne seit mindestens zwölf Monaten und  $\geq 15$  Kopfschmerztage/Monat und davon  $\geq 8$  Migränetage/Monat in den vorausgegangenen 28 Tagen. Maximal 30 % der Patienten mit einer prophylaktischen Migränemedikation für mindestens zwei Monaten vor Studieneinschluss durften diese fortführen. Ausgeschlossen wurden Patienten, die in den letzten vier Monaten vor Screening Botulinumtoxin angewendet haben, Opioide oder Barbiturate an mehr als vier Tagen in der Screeningphase angewendet haben oder solche, die auf zwei bis vier medikamentöse Migräneprophylaxen nicht angesprochen haben.

Die Patienten waren in den Fremanezumab-Armen im Median 40 Jahre alt und im Placebo-Arm im Median 41 Jahre alt. Die mittlere Migränehäufigkeit bei Baseline betrug ca. neun Migränetage pro Monat. Die Anwendung akuter Kopfschmerzmedikation während der Studie war erlaubt, zudem führten etwa 21 % der Patienten ihre präventive Begleitmedikation (z. B. Betablocker, Kalziumantagonisten, Antidepressiva, Antikonvulsiva) fort. Die mittlere Migränehäufigkeit bei Studienbeginn betrug etwa 16 Migränetage pro Monat, an im Mittel 11 Tagen im Monat erfolgte die Einnahme migränespezifischer Medikation.

Als primärer Endpunkt wurde die durchschnittliche Änderung der Anzahl der Kopfschmerztage pro Monat mit entweder mindestens mäßigem Schweregrad oder der Anwendung von migränespezifischer Akutmedikation (Triptane oder Ergotamin) erhoben. Sekundäre Endpunkte waren u. a. die Ansprechrate (der Anteil der Patienten, die eine mindestens 50-prozentige Reduktion der Migränetage pro Monat erreichten) sowie die durchschnittliche Änderung der Migränetage pro Monat und der Anzahl der Tage mit akuter Kopfschmerzmedikation im Vergleich zum Studienbeginn. Zudem wurde die allgemeine

Tabelle 1: Endpunkte der Zulassungsstudie an Patienten mit episodischer Migräne

| Endpunkt   | Fremanezumab<br>675 mg alle 3 Monate<br>n = 288 | Fremanezumab<br>225 mg alle 4 Wochen<br>n = 287 | Placebo<br>n = 290     | Behandlungsunterschied<br>(95 % Konfidenzintervall),<br>p-Wert                           |
|--|---|---|------------------------|--|
| <b>monatliche Migränetage*</b>                               |   |   |                        |  |
| mittlerer Ausgangswert                                       | 9,3   | 8,9   | 9,1                    | –  |
| mittlere Änderung nach 12 Wochen (LSM)                       | –3,4<br>(–3,94; –2,96)                          | –3,7<br>(–4,15; –3,18)                          | –2,2<br>(–2,68; –1,71) | 675 mg:<br>–1,3 (–1,79; –0,72), p < 0,0001<br>225 mg:<br>–1,5 (–2,01; –0,93), p < 0,0001 |
| <b>≥ 50-prozentige Reduktion der monatlichen Migränetage</b> |   |   |                        |  |
| Responder  | 44,4 %  | 47,7 %  | 27,9 %                 | 675 mg:<br>p < 0,0001<br>225 mg:<br>p < 0,0001   |
| <b>monatliche Akutmedikationstage</b>                        |   |   |                        |  |
| mittlerer Ausgangswert                                       | 7,7   | 7,7   | 7,7                    | –  |
| mittlere Änderung nach 12 Wochen (LSM)                       | –2,9  | –3,0  | –1,6                   | 675 mg:<br>–1,3 (–1,76; –0,82), p < 0,0001<br>225 mg:<br>–1,4 (–1,84; –0,89), p < 0,0001 |
| <b>Beeinträchtigung der täglichen Aktivität (MIDAS)**</b>    |   |   |                        |  |
| mittlerer Ausgangswert                                       | 41,7  | 38  | 37,3                   | –  |
| mittlere Änderung nach 12 Wochen (LSM)                       | –23,0   | –24,6   | –17,5                  | 675 mg:<br>p < 0,0001<br>225 mg:<br>p < 0,0001   |

\*Migränetag war definiert als Kalendertag mit Kopfschmerzen mit einer Dauer von mindestens zwei Stunden und Erfüllung der diagnostischen Kriterien für Migräne (mit oder ohne Aura) oder mit möglicher Migräne (ein Kriterium für Migräne ist nicht erfüllt) oder ein Tag, an dem akute migränespezifische Medikation (Triptane, Ergotamin) zur Behandlung von Kopfschmerzen jeglicher Dauer eingenommen wurde.

\*\*Der MIDAS-Fragebogen bewertet die kopfschmerzbedingte Beeinträchtigung der täglichen Aktivität in den letzten drei Monaten; Wertebereich: 0 bis 270, wobei 0 bis 5 eine geringe oder keine Beeinträchtigung anzeigt; 6 bis 10 leichte Beeinträchtigung; 11 bis 20 mittlere Beeinträchtigung und 21 oder höher schwere Beeinträchtigung.

LSM: Least Square Mean; MIDAS: Migraine Disability Assessment, höhere Werte weisen auf eine schlechtere Funktionsfähigkeit hin.

Beeinträchtigung durch Kopfschmerz anhand des Six-item-Headache-Impact Test (HIT-6)-Fragebogens evaluiert.

Auch in dieser Studie zeigten sich signifikante Unterschiede unter beiden Dosierungsregimen von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo bezüglich patientenrelevanter Wirksamkeitsendpunkte wie u. a. der Reduktion der monatlichen Akutmedikationstage, der Ansprechrate sowie der Beeinträchtigung der täglichen Aktivität (Tabelle 2). Fremanezumab reduzierte die Anzahl der durchschnittlichen monatlichen Migränetage um 4,9–5 Tage sowie der Kopfschmerztage mit mindestens mäßigem Schweregrad um 4,3–4,6 Tage. Der Unterschied zu Placebo war statistisch signifikant. Unter Fremanezumab erreichten allerdings nur 37,6 bzw. 40,8 % der Patienten eine mindestens 50-prozentige Reduktion der monatlichen Migränetage versus 18,1 % der Patienten unter Placebo. Dies entspricht



Tabelle 2: Endpunkte der Zulassungsstudie an Patienten mit chronischer Migräne

| Endpunkt  | Fremanezumab<br>675 mg alle 3 Monate<br>n = 375 | Fremanezumab<br>225 mg alle 4 Wochen<br>(mit 675 mg als<br>Anfangsdosis)<br>n = 375 | Placebo<br>n = 371     | Behandlungsunterschied<br>(95 % Konfidenzintervall),<br>p-Wert                               |
|---|---|---|------------------------|--|
| <b>monatliche Kopfschmerztage*</b>  |   |   |                        |  |
| Kopfschmerztage mit mindestens mäßigem Schweregrad (mittlerer Ausgangswert) | 13,2  | 12,8  | 13,3                   | –  |
| mittlere Änderung der monatlichen Kopfschmerztage nach 12 Wochen (LSM)      | –4,3<br>(–4,87; –3,66)                          | –4,6<br>(–5,16; –3,97)  | –2,5<br>(–3,06; –1,85) | 675 mg:<br>–1,8 (–2,46; –1,15), p < 0,0001<br>675/225 mg:<br>–2,1 (–2,76; –1,45), p < 0,0001 |
| Migränetage** (mittlerer Ausgangswert)                                      | 16,2  | 16,0  | 16,4                   | –  |
| mittlere Änderung der monatlichen Migränetage nach 12 Wochen (LSM)          | –4,9<br>(–5,59; –4,20)                          | –5,0<br>(–5,70; –4,33)  | –3,2<br>(–3,86; –2,47) | 675 mg:<br>–1,7 (–2,48; –0,97), p < 0,0001<br>675/225 mg:<br>–1,8 (–2,61; –1,09), p < 0,0001 |
| <b>≥ 50-prozentige Reduktion der monatlichen Migränetage</b>                |   |   |                        |  |
| Responder   | n = 375<br>37,6 %                               | n = 374<br>40,8 %   | n = 370<br>18,1 %      | 675 mg:<br>p < 0,0001<br>675/225 mg:<br>p < 0,0001   |
| <b>monatliche Akutmedikationstage</b>                                       |   |   |                        |  |
| mittlerer Ausgangswert  | 13,1  | 13,1  | 13,0                   | –  |
| mittlere Änderung nach 12 Wochen (LSM)                                      | –4,2  | –3,7  | –1,9                   | 675 mg:<br>–2,3 (–2,97; –1,67), p < 0,0001<br>675/225 mg:<br>–1,8 (–2,43; –1,12), p < 0,0001 |
| <b>Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen (HIT-6)***</b>           |   |   |                        |  |
| mittlerer Ausgangswert  | 64,3  | 64,6  | 64,1                   | –  |
| mittlere Änderung nach 12 Wochen (LSM)                                      | –6,4  | –6,7  | –4,5                   | 675 mg:<br>p < 0,0001<br>675/225 mg:<br>p < 0,0001   |

\*Tage mit Kopfschmerzen mit einer Dauer von mindestens vier Stunden und mindestens mäßigem Schweregrad oder Tage mit der Anwendung migränespezifischer Akutmedikation (Triptane oder Ergotamin) zur Behandlung von Kopfschmerzen jeglicher Dauer und jeglichen Schweregrades.

\*\*Migränetag war definiert als Kalendertag mit Kopfschmerzen mit einer Dauer von mindestens vier Stunden und Erfüllung der diagnostischen Kriterien für Migräne (mit oder ohne Aura) oder mit möglicher Migräne (ein Kriterium für Migräne ist nicht erfüllt) oder ein Tag, an dem akute migränespezifische Medikation (Triptane, Ergotamin) zur Behandlung von Kopfschmerzen jeglicher Dauer eingenommen wurde.

\*\*\*Der Headache Impact Test (HIT-6) Der HIT-6-Fragebogen bewertet die allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen; Wertebereich: 36 bis 78, wobei höhere Werte eine höhere Beeinträchtigung anzeigen.

LSM: Least Square Mean.

einer NNT von 4–5 pro drei Monate. Auch bezüglich der allgemeinen Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen (HIT-6) war der Unterschied zu Placebo statistisch signifikant. Zwischen den zwei evaluierten Dosierungsregime zeigten sich keine relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit.

Die Patienten, die die Phase-III-Zulassungsstudien abgeschlossen hatten, wurden zusammen mit weiteren 300 Patienten (jeweils etwa die Hälfte davon mit CM bzw. EM) in eine doppelblinde Langzeitstudie eingeschlossen. Sie (n = 1889) wurden im Verhältnis 1:1 auf folgende zwei Behandlungsarme randomisiert: Patienten mit CM bekamen eine Initialgabe von 675 mg Fremanezumab und elf monatliche 225-mg-Fremanezumab-Dosen oder 675 mg vierteljährlich für zwölf Monate, während Patienten mit EM 225 mg Fremanezumab monatlich oder 675 mg vierteljährlich erhielten. Evaluiert wurden die Langzeitsicherheit und Verträglichkeit von Fremanezumab. Insgesamt sollen 79 % der Patienten den zwölfmonatigen Behandlungszeitraum der Studie abgeschlossen haben. Über die zwei Dosierungsschemata gepoolt soll nach 15 Monaten eine Reduktion der monatlichen Migränetage von 6,6 gegenüber Baseline in den pivotalen Studie 1 und Studie 2 erreicht worden sein. Die 50-prozentige Ansprechrate am Studienende soll 61 % betragen haben. Zudem sollen sich im Behandlungszeitraum keine Sicherheitssignale ergeben haben.<sup>2</sup>

### Ausgewählte Nebenwirkungen

Sehr häufig treten lokale Reaktionen an der Injektionsstelle auf: Schmerzen, Verhärtung, Erythem; Juckreiz an der Injektionsstelle häufig; Ausschläge an der Injektionsstelle gelegentlich.

In den Zulassungsstudien wurden drei Todesfälle berichtet, einer war zwar zerebrovaskulärer Genese, trat aber erst 300 Tage nach der letzten verabreichten Fremanezumab-Dosis auf. Schwerwiegende kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse traten in den placebokontrollierten Phase-III-Studien unter Fremanezumab und Placebo gleich häufig bei insgesamt weniger als 1 % der Patienten auf. Hypertension wurde bei elf Patienten unter Fremanezumab und vier Patienten unter Placebo berichtet, Tachykardie bei jeweils drei Patienten, Palpitationen und erhöhte Herzrate bei je drei Patienten unter Fremanezumab und zwei Patienten unter Placebo und hypertensive Krisen bei zwei Patienten unter Fremanezumab und keinem Patienten unter Placebo. In der Sicherheitskohorte hatten 56 % mindestens einen kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Risikofaktor, am häufigsten waren darunter Adipositas, Anwendung hormoneller Kontrazeptiva, kardiovaskuläre Erkrankung in der Vergangenheit, Bluthochdruck und Fettstoffwechselstörungen.

Bei den Patienten im Alter von 65 bis 70 Jahren traten unter Fremanezumab unerwünschte Ereignisse unabhängig von dem Organsystem numerisch häufiger auf als bei jüngeren Patienten. Während der doppelblinden Langzeitstudie kam es bei zwei Patienten zu tiefen Venenthrombosen sowie bei jeweils einem Patienten zu einer transitorischen ischämischen Attacke, Hypertension und Venenthrombose der Extremitäten.

<sup>2</sup> Die Studie ist nicht veröffentlicht, zum Zeitpunkt der Zulassung lief sie noch, sodass für die Zulassung der Datenschnitt vom 31.05.2017 berücksichtigt wurde. Die Angaben stammen aus der deutschsprachigen Produktinformation (Datum Veröffentlichung 17.04.2019).

### Ausgewählte Warnhinweise/Kontraindikationen/Interaktionen

Ältere Patienten (> 75 Jahre) wurden in die Studie nicht eingeschlossen, im Alter von 65 bis 70 Jahren wurden lediglich 61 von insgesamt 2512 Patienten in allen placebokontrollierten Studien (Phase II und III) sowie in der Langzeitstudie mit Fremanezumab behandelt.

Von der Teilnahme an den klinischen Studien waren u. a. ausgeschlossen: Patienten mit vorbestehendem Myokardinfarkt, Schlaganfall, tiefen Venenthrombosen, transitorischen ischämischen Attacken und Lungenembolie sowie Patienten mit einer schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankung. Für diese Patientengruppen liegen weder Wirksamkeits- noch Sicherheitsdaten vor.

### Dosierung und Kosten

| Darreichungsform                               | Dosis pro Monat <sup>1</sup>                                   | Kosten pro Jahr <sup>2</sup> |
|--|--|------------------------------|
| 225 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze | 1 x 225 mg/Monat s.c.<br>oder<br>1 x 675 mg/alle 3 Monate s.c. | 8109,44 €                    |

Stand Lauer-Taxe: 01.07.2019.

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import.

### Weiterführende Informationen

Das IQWiG wurde am 15.05.2019 mit der Bewertung des Zusatznutzens beauftragt, über den der [G-BA](#) entscheiden wird. Sollte sich die AkdÄ mit einer Stellungnahme äußern, wird diese auf der [AkdÄ-Website](#) veröffentlicht.

### Quelle

[Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht \(EPAR\) Ajovy®](#), erschienen am 17. April 2019. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am 9. Juli 2019 vorab online veröffentlicht.

# Rituximab (MabThera®)

## Neue Indikation: Pemphigus vulgaris

### Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Rituximab (MabThera®) wurde bereits 1998 in der EU zur Behandlung von u. a. Non-Hodgkin-Lymphom, chronischer lymphatischer Leukämie und rheumatoider Arthritis zugelassen. Im März 2019 erfolgte eine Indikationserweiterung zur Behandlung von Patienten mit mäßigem bis schwerem Pemphigus vulgaris (PV).

PV gehört zu den blasenbildenden Autoimmundermatosen und ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von etwa 0,5 bis 2 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner jährlich. Charakteristisch für PV sind Autoantikörper gegen desmosomale Proteine der Epidermis (Desmogleine), die die Zerstörung der Desmosomen und eine daraus resultierende Akantholyse und makroskopische Blasenbildung bedingen.

Rituximab ist ein gentechnisch hergestellter monoklonaler chimärer Antikörper (Maus/Mensch). Es bindet spezifisch an das Transmembran-Antigen CD20, das auf Prä-B- und reifen B-Lymphozyten exprimiert wird. Rituximab bewirkt immunologische Reaktionen wie komplementabhängige Zytotoxizität und antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität, die eine B-Zell-Lyse initiieren.

Die empfohlene Dosierung zur Behandlung von PV beträgt 1000 mg Rituximab als i.v. Infusion, gefolgt von einer zweiten i.v. Infusion von 1000 mg zwei Wochen später, in Kombination mit einem ausschleichenden Glukokortikoid-Zyklus. Als Erhaltungstherapie werden 500 mg Rituximab in den Monaten 12 und 18 als i.v. Infusion verabreicht, die – wenn klinisch erforderlich – alle 6 Monate wiederholt wird. Zur Behandlung eines Rückfalls können Patienten 1000 mg i.v. erhalten, nachfolgende Infusionen dürfen frühestens 16 Wochen nach der vorhergehenden Infusion verabreicht werden.

### Markteinführung

Rituximab (MabThera®) ist seit 1998 auf dem deutschen Markt.

### Bewertung

Im Vergleich zur Behandlung mit der Standarddosis von oralem Prednison erreichten unter Rituximab in Kombination mit niedrig dosiertem Prednison statistisch signifikant mehr Patienten mit mäßigem bis schwerem Pemphigus vulgaris nach 24 Monaten **eine Komplettremission** ohne Kortikosteroidtherapie für eine Dauer von zwei oder mehr Monaten. Numerische Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Rituximab zeigten sich auch bezüglich der Komplettremission unter minimaler Kortikosteroidtherapie sowie der Dauer der Komplettremission bei Patienten mit Ansprechen nach 24 Monaten. Zudem erlitten weniger Patienten unter Rituximab schwere oder mittelschwere Rückfälle. Durch die Gabe von Rituximab konnte während der 24-monatigen Behandlungsdauer ein steroidsparender Effekt erzielt werden.

In der Zulassungsstudie zeigten sich **keine neuen oder unbekanntenen Nebenwirkungen** unter der Behandlung mit Rituximab. Am häufigsten traten **infusionsbedingte Reaktionen** wie Kopfschmerzen, Schüttelfrost, hoher Blutdruck, Übelkeit, Asthenie und Schmerzen auf. 37 % der Patienten unter Rituximab hatten **behandlungsbedingte Infektionen** im Vergleich zu 42 % der Patienten im Prednison-Arm. Die häufigsten Infektionen unter Rituximab waren Herpes-zoster- und -simplex-Infektionen, Bronchitis, Harnwegsinfektion, Pilzinfektion und Konjunktivitis.

Damit erscheint das Risiko-Nutzen-Profil von Rituximab bei mäßigem bis schwerem Pemphigus vulgaris als positiv. Mit einer **NNT von 1,6** im Vergleich zu Prednison allein bezüglich der Komplettremission (89,5 % versus 27,3 %) eröffnet Rituximab eine neue, wirksame Behandlungsmöglichkeit für diese seltene, schwere Erkrankung. Ob Rituximab auch im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen wie Azathioprin, Mycophenolat-mofetil, Cyclophosphamid und Methotrexat vergleichbare Effekte zeigt, ist unklar. Zudem lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht abschließend beurteilen, ob die Behandlung mit Rituximab die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** der Patienten positiv beeinflusst.

### Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Rituximab in Kombination mit einer kurzzeitigen, niedrig dosierten Behandlung mit oralem Prednison wurde im Vergleich zu einer Langzeitbehandlung mit oralem Prednison in einer multizentrischen, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie (Ritux 3) untersucht. Die Studie schloss 90 erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem, mäßigem bis schwerem Pemphigus (74 mit PV, 16 mit Pemphigus foliaceus, PF) ein, die stratifiziert nach dem Schweregrad der Erkrankung bei Baseline entweder Rituximab + Prednison (Rituximab-Arm, n = 46) oder Prednison (Prednison-Arm, n = 44) für 24 Monate bekamen. Die Dosierung von Prednison betrug im Rituximab-Arm 0,5 oder 1 mg Prednison pro kg Körpergewicht (KG) und Tag für 3 oder 6 Monate je nach Schweregrad und im Prednison-Arm 1 oder 1,5 mg Prednison pro kg KG und Tag für 12 oder 18 Monate je nach Schweregrad.

Als primärer Endpunkt wurde die Komplettremission – vollständige Epithelialisierung und Abwesenheit neuer und/oder bestehender Läsionen – ohne Kortikosteroidtherapie für eine Dauer von 2 oder mehr Monaten nach 24 Monaten erhoben. Sekundäre Endpunkte waren u. a. Komplettremission unter minimaler Kortikosteroidtherapie nach 24 Monaten, die Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren oder mittelschweren Rückfall nach 24 Monaten, die Dauer der Komplettremission ohne Kortikosteroidtherapie nach 24 Monaten bei Patienten mit Ansprechen, die kumulative Dosis an Prednison nach 24 Monaten und die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Unter Rituximab + Prednison erreichten statistisch signifikant mehr Patienten eine Komplettremission ohne Kortikosteroidtherapie in Monat 24 für eine Dauer von zwei oder mehr Monaten. Numerische Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich auch bezüglich der Komplettremission unter minimaler Kortikosteroidtherapie nach 24 Monaten sowie der Dauer der Komplettremission bei Patienten mit Ansprechen. Weniger Patienten erlitten unter der Gabe von Rituximab schwere oder mittelschwere Rückfälle

Tabelle 1: Endpunkte der Zulassungsstudie an Patienten mit Pemphigus vulgaris (ITT-PV-Population)

| Endpunkt  | Rituximab + Prednison<br>n = 38<br>(%) | Prednison<br>n = 36<br>(%) | Behandlungsunterschied<br>(95 % Konfidenzintervall),<br>p-Wert                                     |
|---|--|----------------------------|--|
| <b>Komplettremission ohne Kortikosteroidtherapie nach 24 Monaten</b>  |  |                            |  |
| Komplettremission für $\geq 2$ Monate   | 34 (89,5)                              | 10 (27,3)                  | 61,7 (38,4–76,5)<br>p < 0,0001<br>RR 3,2 (1,9–5,5)<br>p < 0,0001<br>OR 23 (6,1–87,3)<br>p < 0,0001 |
| Komplettremission für $\geq 3$ Monate   | 34 (89,5)                              | 9 (25,0)                   | p < 0,0001   |
| <b>Komplettremission unter minimaler Kortikosteroidtherapie nach 24 Monaten</b>                             |  |                            |  |
| Anzahl Patienten  | 34 (89,5)                              | 12 (33,3)                  | p < 0,0001   |
| <b>Schwere oder mittelschwere Rückfälle nach 24 Monaten</b>   |  |                            |  |
| Patienten mit mindestens einem Rückfall   | 9 (23,7)                               | 18 (50,0)                  | p = 0,0163   |
| <b>Kumulative Dosis an Prednison nach 24 Monaten</b>  |  |                            |  |
| Mittlere kumulative Dosis in mg (SD)  | 7356,4<br>(5736,6)                     | 21.845,3<br>(11.755,8)     | –  |
| Mediane kumulative Dosis in mg (Min; Max)   | 5800<br>(2304; 29.303)                 | 20.520<br>(2409; 60.565)   | p < 0,0001   |
| <b>Dauer der Komplettremission ohne Kortikosteroidtherapie nach 24 Monaten bei Patienten mit Ansprechen</b> |  |                            |  |
| Anzahl der Patienten mit Ansprechen   | 34                                     | 10                         | –  |
| Mittlere Dauer der Komplettremission für $\geq 2$ Monate in Tagen (Min; Max)                                | 498,5<br>(91; 609)                     | 125,0<br>(56; 680)         | p = 0,003  |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>   |  |                            |  |
| <i>Mittlerer Skindex-France Score*</i>  |  |                            |  |
| mittlerer Ausgangswert  | 52,9                                   | 61,3                       | –  |
| mittlerer Wert nach 24 Monaten  | 12,3                                   | 21,5                       | –  |
| mittlere Änderung nach 24 Monaten (SD)  | –40,5 (22,8)                           | –37,5 (23,2)               | –  |
| <i>Dermatology Life Quality Index (DLQI)**</i>  |  |                            |  |
| mittlerer Ausgangswert  | n. a.                                  | n. a.                      | –  |
| mittlerer Wert nach 24 Monaten  | 1,7                                    | 3,6                        | –  |
| mittlere Änderung nach 24 Monaten (SD)  | –7,9                                   | –7,4                       | –  |

\* Skindex-France Score, Wertebereich: 0–100, höhere Werte zeigen eine höhere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

\*\* Dermatology Life Quality Index, Wertebereich: 0–30, höhere Werte zeigen eine höhere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Änderungen werden ab mindestens 4 Punkte als klinisch relevant angesehen.

ITT: Intention to treat; OR: Odds Ratio, unadjustiert; n. a.: nicht angegeben; RR: Risk Ratio, unadjustiert.

nach 24 Monaten sowie in der Nachbeobachtungsphase von Monat 24 bis zu Monat 36 (2 Patienten unter Rituximab + Prednison vs. 11 Patienten unter Prednison). Im Monat 36 konnten 94 % (32/34) der Patienten im Rituximab-Arm und 60 % (6/10) der Patienten im Prednison-Arm die erreichte Komplettremission aufrechterhalten, wobei die Untersuchung im Monat 36 erst später ins Studienprotokoll aufgenommen wurde, als einige Patienten diesen Zeitpunkt bereits überschritten hatten. Daten zu Monat 36 wurden daher nur für 71 % zum genauen Zeitpunkt sowie für 22 % post hoc erhoben.

Der Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar, sodass kein Vorteil für Rituximab gezeigt werden konnte.

Studienabbrüche kamen bei 2 (4 %) der Patienten im Rituximab-Arm und 13 (30 %) der Patienten im Prednison-Arm vor, wobei insbesondere im Prednison-Arm die häufigsten Ursachen dafür Nebenwirkungen (n = 8) und fehlende Wirksamkeit bzw. Rückfälle (n = 4) waren. Im Rituximab-Arm brach je ein Patient die Studie aufgrund von Nebenwirkungen bzw. fehlender Krankheitskontrolle vorzeitig ab.

Derzeit läuft noch die multizentrische, randomisierte, doppelblinde PEMPHIX-Studie, die Rituximab mit Mycophenolatmofetil bei 135 Patienten mit mäßigem bis schwerem PV vergleicht. Ergebnisse sollen im November 2019 vorliegen<sup>1</sup>.

### Ausgewählte Nebenwirkungen

In der Studie traten im Rituximab-Arm keine neuen oder unbekanntenen Nebenwirkungen auf. 58 % der Patienten in diesem Arm hatten infusionsbedingte Reaktionen wie Kopfschmerzen, Schüttelfrost, hohen Blutdruck, Übelkeit, Asthenie und Schmerzen. Je 13 % der Patienten hatten Alopezie bzw. depressive Erkrankung, 8 % Fatigue. Bei je 5 % der Patienten traten unter Rituximab Pruritus, Urtikaria, schwerwiegende Depression, Reizbarkeit, Fieber, Oberbauchschmerzen, Tachykardie, muskuloskelettale Schmerzen und Papillome der Haut auf. Bei 37 % der Patienten unter Rituximab traten behandlungsbedingte Infektionen auf, im Vergleich zu 42 % der Patienten im Prednison-Arm. Die häufigsten Infektionen unter Rituximab waren Herpes-zoster- und -simplex-Infektionen, Bronchitis, Harnwegsinfektion, Pilzinfektion und Konjunktivitis.

### Ausgewählte Warnhinweise/Kontraindikationen/Interaktionen

Um die **Rückverfolgbarkeit** biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten der Handelsname und die Chargenbezeichnung des verabreichten Arzneimittels in der Patientenakte eindeutig dokumentiert werden und bei Meldungen von Nebenwirkungen angegeben werden.

Alle Patienten, die Rituximab erhalten, müssen einen **Patientenpass** erhalten, der bei jeder neuen Infusion kontrolliert bzw. ergänzt wird. Der Pass enthält für den Patienten wichtige Sicherheitsinformationen bezüglich eines möglicherweise erhöhten Infektionsrisikos einschließlich progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie. Dieser ist zusammen mit dem **behördlich beauftragten Schulungsmaterial**, das dazu dient, die Wissensvermittlung zu optimieren und Hilfe bei der sicheren Anwendung des Arzneimittels zu geben, verfügbar unter: <https://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/schulungsmaterial/schulungsmaterial-node.html>.

---

<sup>1</sup><https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02383589>

## Dosierung und Kosten

| Darreichungsform   | Dosis <sup>1</sup>  | Kosten [€] <sup>2</sup>  |
|--|---|--|
| 100 mg + 500 mg<br>Konzentrat zur Herstellung einer<br>Infusionslösung<br>Durchstechflaschen | initial:<br>Woche 0: 1000 mg i.v.<br>Woche 2: 1000 mg i.v.<br>Erhaltungstherapie:<br>Monat 12: 500 mg i.v.<br>Monat 18: 500 mg i.v. | 18 Monate: 9749,82<br>(pro Erhaltungsdosis: 1624,97 <sup>3</sup> ) |

Stand Lauer-Taxe: 15.08.2019.

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparateseinschließlich Import; <sup>3</sup>Erhaltungsdosis 500 mg, falls notwendig, alle sechs Monate ab Monat 18.

## Weiterführende Informationen

Rituximab (MabThera<sup>®</sup>) wurde für diese Indikation nicht in die Bewertung des Zusatznutzens nach § 35a SGB V vom [G-BA](#) aufgenommen.

## Quelle

[Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht \(EPAR\) MabThera<sup>®</sup>](#), erschienen am 12. Juli 2019. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am 2. September 2019 vorab online veröffentlicht.



## Update – Neue Arzneimittel

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu neu zugelassenen Arzneimitteln oder zu neu zugelassenen Indikationen. Ziel ist es, den Ärzten zeitnah Informationen zu diesen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen, zunächst bei **Markteinführung** sowie nach der **frühen Nutzenbewertung** durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (§ 35a Absatz 1 SGB V). „Neue Arzneimittel“ bei Markteinführung enthält Informationen basierend auf dem Europäischen Öffentlichen Bewertungsbericht (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie weiteren bei Markteinführung vorliegenden Daten aus klinischen Studien. Nach Abschluss der frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen des neuen Arzneimittels und seine therapeutische Bedeutung auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG, der Stellungnahme der AkdÄ und des Beschlusses des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung dargestellt („Update – Neue Arzneimittel“).

### Erenumab (Aimovig®) ▼<sup>1</sup> (frühe Nutzenbewertung)

#### In Kürze

- Erenumab ist zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat zugelassen.
- Bei der Markteinführung des Arzneimittels empfahl die AkdÄ, den Einsatz von Erenumab nur nach Versagen aller anderen Arzneimittel zur Migräneprophylaxe oder bei deren Unverträglichkeit, da Langzeitdaten fehlen (1). Aktuell liegt ein Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur frühen Nutzenbewertung vor.
- Je nach Vorbehandlung ergaben sich für den G-BA drei Fragestellungen für die Nutzenbewertung (Tabelle 1), der pU legte jedoch Daten nur zu Fragestellung 3 vor.
- Das IQWiG bewertete den Zusatznutzen in den Fragestellungen 1 und 2 als nicht belegt, für Fragestellung 3 – also für Patienten, die auf keine der verfügbaren Therapien ansprechen, diese nicht vertragen bzw. diese Therapien für sie nicht geeignet sind – sah es einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die AkdÄ schloss sich dieser Bewertung unter der Voraussetzung einer Befristung zur Erhebung von Langzeitdaten zur Sicherheit und Verträglichkeit an.
- Der G-BA beschloss, dass der Zusatznutzen in den Fragestellungen 1 und 2 nicht belegt ist. Für Fragestellung 3 beschloss er einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Best Supportive Care (BSC).

Für Migräne besteht eine Lebenszeitprävalenz von etwa 8 bis 11 %. Die Prävalenz ist bei Frauen dreimal höher als bei Männern. Migräne ist eine häufige Ursache für vorübergehende körperliche Einschränkungen, darüber hinaus auch mit anderen Erkrankungen wie Depression, Epilepsie und vaskulären Erkrankungen assoziiert (2). Klinisch äußert sich

<sup>1</sup> Dieses Arzneimittel unterliegt einer **zusätzlichen Überwachung**. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Migräne durch Attacken heftiger, häufig einseitiger, pulsierender oder pochender Kopfschmerzen. Begleitend können Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Lichtscheu, Lärmempfindlichkeit und Überempfindlichkeit gegenüber Gerüchen auftreten (3). Die S1-Leitlinie „Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) leitet die Indikation zu einer medikamentösen Prophylaxe aus besonderem Leidensdruck, Einschränkung der Lebensqualität und dem Risiko eines Medikamentenübergebrauchs ab. Nicht evidenzbasierte Kriterien für eine medikamentöse Prophylaxe stellen u. a. dar: drei und mehr Migräneattacken pro Monat, die die Lebensqualität beeinträchtigen; Migräneattacken, die regelmäßig länger als 72 Stunden anhalten; Attacken, die auf eine Therapie entsprechend den Empfehlungen zur Akuttherapie (inkl. Triptane) nicht ansprechen (4).

Erenumab (Aimovig®) ist zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat zugelassen. Erenumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der in Ovarialzellen chinesischer Hamster (Chinese Hamster Ovary, CHO) hergestellt wird. Er bindet an den Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP)-Rezeptor, der in der Pathophysiologie der Migräne eine wichtige Rolle spielt. CGRP ist ein Neuropeptid, das die nozizeptive Signalübertragung reguliert und als Vasodilatator wirkt. Der CGRP-Spiegel steigt während eines Migräneanfalls an und normalisiert sich beim Abklingen der Kopfschmerzen. Erenumab konkurriert spezifisch mit CGRP um die Bindung am CGRP-Rezeptor und hemmt dadurch seine Funktion (5).

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Erenumab ergaben sich drei Fragestellungen, die sich aus der unterschiedlichen Vorbehandlung der Patienten ableiten (Tabelle 1) (6).

**Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Erenumab**

| Fragestellung | Indikation   | ZVT <sup>a</sup>   |
|---------------|--|--|
| 1             | unbehandelte Patienten sowie Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet ist  | Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie |
| 2             | Patienten, die auf folgende Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin <sup>b</sup>   | Valproinsäure <sup>c</sup> oder Clostridium botulinum Toxin Typ A <sup>d</sup>   |
| 3             | Patienten, die auf keine der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin, Valproinsäure <sup>c</sup> oder Clostridium botulinum Toxin Typ A <sup>d</sup> | Best Supportive Care (BSC) <sup>e</sup>  |

- a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).  
b: Alle vier als ZVT bestimmten Wirkstoffklassen für Fragestellung 1 (Betablocker, Flunarizin, Topiramamat oder Amitriptylin) müssen in Erwägung gezogen worden sein, bevor die Patienten der Fragestellung 2 unterfallen. Sowohl Valproinsäure als auch Clostridium botulinum Toxin Typ A kommen nicht regelhaft für alle Patienten infrage.  
c: Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.  
d: Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.  
e: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

### Dossierbewertung des IQWiG

- In den Fragestellungen 1 und 2 lagen keine Daten zu einem möglichen Zusatznutzen vor. Damit war ein Zusatznutzen von Erenumab gegenüber der ZVT für diese Patienten jeweils nicht zu belegen.
- Für die Fragestellung 3 legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) die randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie LIBERTY zum Vergleich von Erenumab mit Placebo jeweils in Kombination mit BSC über zwölf Wochen vor. Die Studie schloss erwachsene Patienten mit seit mindestens zwölf Monaten dokumentierter episodischer Migräne (EM) und durchschnittlich 4 bis 14 Migränetage pro Monat (im Mittel 9,1) in den letzten drei Monaten ein. Zudem musste ein Therapieversagen unter zwei bis vier vorangegangenen medikamentösen Migräneprophylaxen sowie ein fehlendes Ansprechen auf eine Therapie mit Valproinsäure oder eine Nichteignung für eine solche Therapie vorliegen (7).
- Für die Nutzenbewertung wurde die Teilpopulation der Patienten herangezogen, die mit mindestens zwei der folgenden Therapien vorbehandelt waren: Betablocker (Propranolol oder Metoprolol), Flunarizin, Topiramid oder Amitriptylin. Zudem schloss der pU nur diejenigen Patienten mit einer Vorbehandlung mit Valproinsäure ein, bei denen dieses Medikament die zeitlich letzte Therapie vor Studieneinschluss war. Damit wurde der Vorgabe der Arzneimittel-Richtlinie (Anlage VI zum Abschnitt K) Rechnung getragen, dass Valproinsäure nur dann für die Migräneprophylaxe von Erwachsenen verordnungsfähig ist, „wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist“.
- Die relevante Teilpopulation der Studie LIBERTY umfasste insgesamt 193 Patienten und wurde vom IQWiG als geeignet eingestuft. In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie LIBERTY ergaben sich aus Sicht des IQWiG positive Effekte nur in der Endpunktkategorie Morbidität und keine negativen Effekte in der Kategorie Schaden. Für das IQWiG bestand daher für erwachsene Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, für die nur noch BSC als Therapie infrage kommt, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Erenumab. Begründet wurde dies mit den statistisch signifikanten Unterschieden *zugunsten* von Erenumab bezüglich einer mindestens 50-prozentigen Reduktion der monatlichen Migränetage sowie der Reduktion der Migräneattacken pro Monat. Zudem lagen statistisch signifikante Unterschiede *zugunsten* von Erenumab vor für die Endpunkte allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) und körperliche Funktion (MPFID) in den Domänen Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten, körperliche Beeinträchtigung und Gesamtauswirkung auf tägliche Aktivitäten. Auch für den Endpunkt Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten (WPAI-Headache) zeigte sich für die Scores Präsentismus, Gesamteinschränkung (Absentismus + Präsentismus) und Aktivitätsbeeinträchtigung jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Erenumab (6).
- Erwachsene mit chronischer Migräne (CM), die ebenfalls vom Anwendungsgebiet von Erenumab umfasst sind, wurden in die Studie LIBERTY nicht eingeschlossen. Eine Einschränkung der Aussage zum Zusatznutzen auf Patienten mit EM war aus Sicht des IQWiG zwar nicht gerechtfertigt. Ob die Ergebnisse aus der Studie LIBERTY jedoch auf alle Patienten mit CM, anwendbar sind, war für IQWiG unklar. Für Fragestellung 3 lag damit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor (6).

### Stellungnahme der AkdÄ

- Die AkdÄ schloss sich der Bewertung des IQWiG für alle drei Fragestellungen an. Sie wies aber darauf hin, dass die Einschätzung des IQWiG, dass ein beträchtlicher Zusatznutzen vorliegt, auf standardisierten Verfahren zur Beurteilung beruhte. Für Erenumab beträgt die Number Needed to Treat (NNT) 6, um eine Reduktion der Tage mit Migräne um mehr als 50 % zu bewirken. Aus klinischer Sicht entspricht dies einer lediglich moderaten Verbesserung des therapielevanten Nutzens und würde streng formal definitionsgemäß einem geringen Zusatznutzen entsprechen. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass mit der LIBERTY-Studie anhand relevanter Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität belegt wurde, dass Patienten, bei denen zwei bis vier vorangehende Behandlungen versagt haben oder zumindest nicht geeignet waren, von diesem neuen Wirkprinzip profitieren können.
- Zudem scheint aus Sicht der AkdÄ die Verträglichkeit von Erenumab, speziell das Fehlen sedierender, metabolischer, kognitiver und depressionsauslösender Eigenschaften, einen Vorteil gegenüber anderen prophylaktischen Maßnahmen darzustellen. Ebenso ist die monatliche Applikation als günstig zu bewerten (8).
- Die AkdÄ wies aber auch darauf hin, dass Erenumab der erste monoklonale Antikörper ist, der spezifisch gegen das migräneauslösende Neuropeptid CGRP gerichtet ist. Der langfristige Nutzen und Schaden einer CGRP-Blockierung durch Erenumab können aus Sicht der AkdÄ anhand der vorgelegten Daten nicht abschließend bewertet werden. Daher empfahl die AkdÄ eine erneute Nutzenbewertung nach entsprechender Befristung, damit Daten aus längeren Studien sowie zu den Fragestellungen 1 und 2 vorgelegt werden können. Solche Daten würden dazu beitragen, die aktuelle Wissenslücke zum Stellenwert von Erenumab gegenüber herkömmlichen Migräneprophylaktika zu schließen.
- Um das Schadenspotenzial besser abschätzen zu können, sollten außerdem Registerdaten zu kardiovaskulären Nebenwirkungen und Schwangerschaftsverläufen unter Erenumab vorgelegt werden, die durch Daten aus den Spontanmeldesystemen ergänzt werden. Aus Sicht der AkdÄ ist zudem zu berücksichtigen, dass es keinen direkten Vergleich der beiden verfügbaren Dosierungen gibt. Ein solcher wäre aber wünschenswert, um festzustellen, welche Patienten von der höheren Dosierung profitieren. Dies ist patientenrelevant und – auch unter ökonomischen Gesichtspunkten – unbedingt zu fordern (8).

### Beschluss des G-BA

- Der G-BA beschloss, dass ein Zusatznutzen von Erenumab für Fragestellungen 1 und 2 nicht belegt ist.
- Für Fragestellung 3 lag aus Sicht des G-BA ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor. Begründet wurde dies durch die statistisch signifikanten, beträchtlichen Vorteile für Erenumab für die Morbiditätsendpunkte Migränetage pro Monat und Aktivitätsbeeinträchtigungen sowie für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität. Zudem ergaben sich in der Kategorie Nebenwirkungen keine Unterschiede zwischen Erenumab und Placebo. Für die Endpunkte Symptomatik (Migränetage pro Monat), körperliche Funktion (MPFID) und Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität

und Aktivität (WPAI-Headache) wurde das Verzerrungspotenzial als hoch angesehen. Zudem bestanden für den G-BA Unklarheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sowie weitere Unsicherheiten, weil in der Studie keine klare Abgrenzung zwischen EM und CM nachvollzogen werden konnte. Daraus resultierte bezüglich der Aussagesicherheit nur ein Anhaltspunkt (9).

**Tabelle 2: Ergebnisse der Nutzenbewertung von Erenumab**

| Wirkstoff              | Indikation/<br>Fragestellung<br>(siehe Tabelle 1) | Dossierbewertung<br>des IQWiG                        | Stellungnahme der<br>AkdÄ                            | Beschluss des<br>G-BA vom<br>02.05.2019                   |
|------------------------|---|--|--|---|
| Erenumab<br>(Aimovig®) | 1   | Zusatznutzen <u>nicht belegt</u>                     | Zusatznutzen <u>nicht belegt</u>                     | Zusatznutzen <u>nicht belegt</u>                          |
|                        | 2   | Zusatznutzen <u>nicht belegt</u>                     | Zusatznutzen <u>nicht belegt</u>                     | Zusatznutzen <u>nicht belegt</u>                          |
|                        | 3   | Hinweis auf einen <u>beträchtlichen</u> Zusatznutzen | Hinweis auf einen <u>beträchtlichen</u> Zusatznutzen | Anhaltspunkt für einen <u>beträchtlichen</u> Zusatznutzen |

## Literatur

- 1 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Erenumab (Aimovig®). Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2019; 46: 75-80.
- 2 Bigal ME, Lipton RB: The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine. *Neurol Clin* 2009; 27: 321-334.
- 3 Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1-211.
- 4 Diener H-C, Gaul C, Kropp P et al.: Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (letzter Zugriff: 6. Mai 2019). In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 2018.
- 5 Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Aimovig® 70 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Injektionslösung im Fertigpen". Stand: August 2018.
- 6 IQWiG-Berichte – Nr. 717: Erenumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: [https://www.iqwig.de/download/A18-71\\_Erenumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A18-71_Erenumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf). Letzter Zugriff: 6. Mai 2019.
- 7 Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M et al.: Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet* 2018; 392: 2280-2287.
- 8 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Stellungnahme zu Erenumab (Migräne), Nr. 717, Auftrag A18-71, Version 1.0, Stand: 30. Januar 2019: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Erenumab/Erenumab-EB.pdf>. Letzter Zugriff: 6. Mai 2019.
- 9 Gemeinsamer Bundesausschuss: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Erenumab. 2. Mai 2019. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5716/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Erenumab\\_D-407\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5716/2019-05-02_AM-RL-XII_Erenumab_D-407_TrG.pdf). Letzter Zugriff: 6. Mai 2019.

Dieser Artikel wurde am 17. Mai 2019 vorab online veröffentlicht.

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

# Spontanmeldungen von Nebenwirkungen an die AkdÄ im Jahr 2018

Spontaneous reports of suspected adverse drug reactions submitted to the DCGMA in 2018

### Zusammenfassung

Die AkdÄ erfasst und bewertet Verdachtsmeldungen von Arzneimittelnebenwirkungen. Sie erhält diese Meldungen vorwiegend von Ärzten aus Klinik und Praxis auf der Grundlage von § 6 der (Muster-)Berufsordnung. Der folgende Artikel gibt eine Übersicht über die Verdachtsmeldungen aus dem Jahr 2018 und stellt ausgewählte Themen aus der Arzneimittelsicherheit dar, die in der AkdÄ diskutiert wurden.

### Abstract

The DCGMA collects and assesses reports of suspected adverse drug reactions. Based on § 6 of the professional code for physicians, reports are submitted predominantly by physicians working in hospital or outpatient care. The following article provides an overview of reports in 2018 and presents selected drug safety topics that were discussed within the DCGMA in this year.

Stammschulte, T.  
Köberle, U.  
Prause, L.  
Pitzer, M.  
Gundert-Remy, U.

Im Jahr 2018 gingen 3617 Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Arzneimitteln bei der AkdÄ ein (Abbildung 1). Meldungen an die AkdÄ stellen nur einen Teil der aus Deutschland gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen dar: Weitere Fälle werden an eine der zuständigen Bundesoberbehörden gemeldet (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM, und Paul-Ehrlich-Institut, PEI) oder an den pharmazeutischen Unternehmer des verdächtigten Arzneimittels. Meldungen werden schließlich in die zentrale europäische Datenbank weitergeleitet. Diese Datenbank ist bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) angesiedelt; sie bietet die Möglichkeit Online-Recherchen durchzuführen (<http://www.adrreports.eu>). Darüber hinaus ist bei Spontanmeldungen zu beachten: Es handelt sich lediglich um Verdachtsfälle. Im Einzelfall ist nicht gesichert, dass eine beobachtete Reaktion tatsächlich auf das angeschuldigte Arzneimittel zurückzuführen ist. Weiterhin lässt die Zahl von Spontanmeldungen zu einem bestimmten Arzneimittel einen direkten Rückschluss auf die tatsächliche Zahl der aufgetretenen Nebenwirkungen nicht zu. Auch Vergleiche der Zahlen von Nebenwirkungsmeldungen zu einzelnen Medikamenten untereinander sind problematisch. Es kann viele Gründe geben, warum zu dem einen Medikament eher viele und zu einem anderen eher wenige Meldungen abgegeben werden.

Der leichte Rückgang der Meldungen an die AkdÄ gegenüber dem Vorjahr (2017: 3863 Fälle) ist auf eine Abnahme von Fallmeldungen aus Studien zurückzuführen, während die Zahl der spontan gemeldeten Fälle ( $n = 3205$ ) leicht zugenommen hat (Abbildung 1). Die Studienmeldungen aus den Jahren 2015 bis 2018 stammen ganz überwiegend aus einem Register für akute Schlaganfälle unter neuen oralen Antikoagulanzen (RASUNOA-Prime,

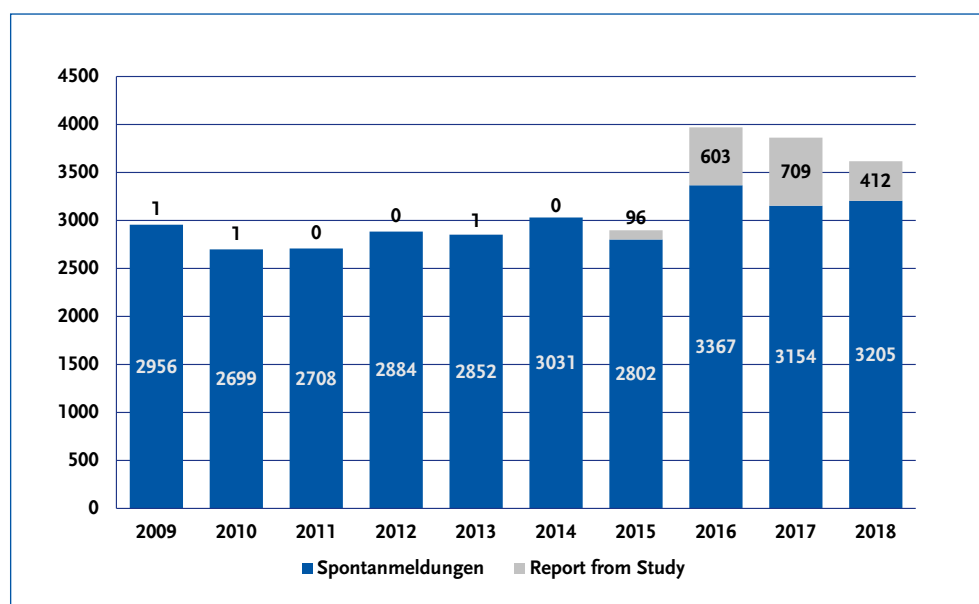


Abbildung 1: Anzahl der an die AkdÄ gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen 2009 bis 2018

NCT02533960), das bundesweit in etwa 50 neurologischen Kliniken mit Stroke Units konsekutiv Patienten mit Vorhofflimmern und akutem Schlaganfall (ischämischer Schlaganfall oder intrazerebrale Blutung) einschließt. Aus dieser Studie werden ischämische Schlaganfälle oder intrazerebrale Blutungen unter laufender oraler Antikoagulation als Verdachtsfälle von Nebenwirkungen an die AkdÄ berichtet. In der folgenden Analyse werden Meldungen aus Studien nicht weiter berücksichtigt.

### Analyse der Spontanmeldungen

Die spontan (also außerhalb von Studien) gemeldeten Fälle stammen zu 95 % von Ärzten, die im Krankenhaus oder in der Praxis tätig sind (Abbildung 2). Der verbleibende Anteil wurde zum größten Teil von betroffenen Patienten (3 %) oder von Apothekern (2 %) an die AkdÄ gemeldet.

In etwa zwei Drittel der Meldungen werden chemisch-synthetische Arzneimittel als ursächlich für die beobachtete Reaktion angegeben und in knapp einem Drittel biotechnologische Arzneimittel (Abbildung 3). Für die vorliegende Auswertung wurden nur solche Arzneimittel als biotechnologisch eingestuft, die in die Zuständigkeit des PEI fallen, wie Impfstoffe, Blutprodukte oder monoklonale Antikörper. Arzneimittel, die zwar biotechnologisch hergestellt werden, für die aber das BfArM zuständig ist, wurden den chemisch-synthetischen Arzneimitteln zugeordnet (z. B. Etanercept, Filgrastim oder Erythropoetine). Ein kleinerer Teil der Meldungen bezieht sich auf Medizinprodukte, Nahrungsergänzungs- und Naturheilmittel. Von den biotechnologischen Arzneimitteln entfallen die meisten auf monoklonale Antikörper, gefolgt von Blutersatzmitteln und Impfstoffen. Einen geringen Teil machen Allergene und Immunglobuline aus. Bezüglich der Meldungen zu Blutersatzmitteln, auf die in diesem Bericht nicht im Detail eingegangen wird, wird auf die Hämovigilanz-Berichte des Paul-Ehrlich-Instituts verwiesen: <https://www.pei.de/DE/infos/patienten/publikationen/functions/blut-bundesgesundheitsblatt/sicherheit-blut-bundesgesundheitsblatt-node.html>.

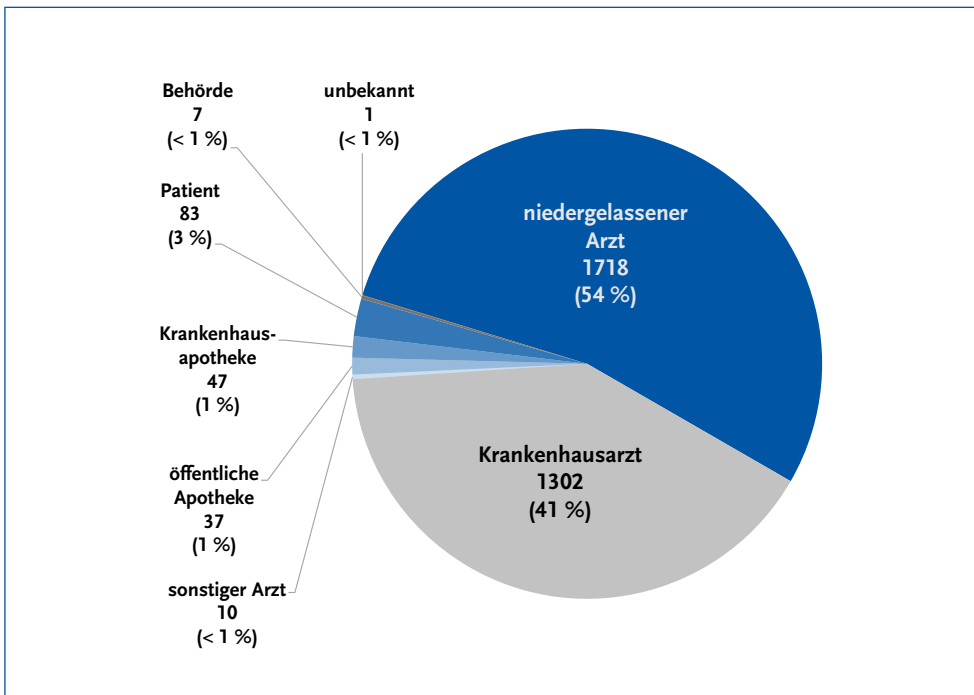


Abbildung 2: Spontanmeldungen an die AkdÄ 2018 (n = 3205) nach Meldequelle

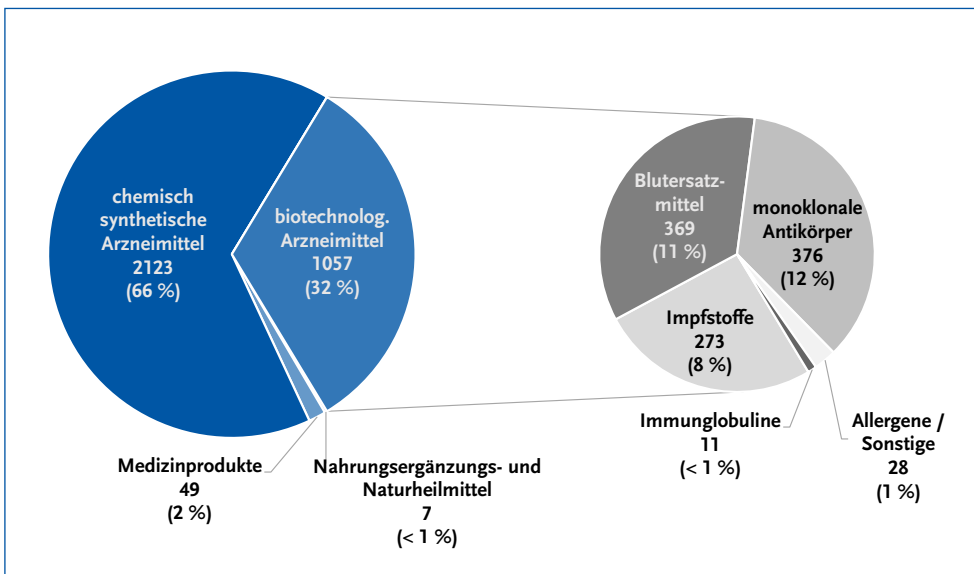


Abbildung 3: Spontanmeldungen an die AkdÄ 2018 (n = 3205) nach verdächtigten Substanzen

Bei der Bewertung der gemeldeten Fälle wird nach international gültigen Kriterien festgelegt, ob die Nebenwirkung als schwerwiegend oder als nicht schwerwiegend einzuordnen ist (1). Der Anteil der schwerwiegenden Fälle war mit 49 % am höchsten bei monoklonalen Antikörpern (einschließlich Todesfällen) und bei Fällen zu Impfstoffen (35 %) am niedrigsten (Abbildung 4).

Darüber hinaus werden die Fälle bei der AkdÄ in drei Kategorien (A, B, C) entsprechend der CIOMS Working Group V eingeordnet (2). Die Kategorien richten sich nach dem Schweregrad und danach, ob die gemeldete Nebenwirkung in der Fachinformation des verdächtigten Arzneimittels aufgeführt wird. Besonders wichtig für die Pharmakovigilanz



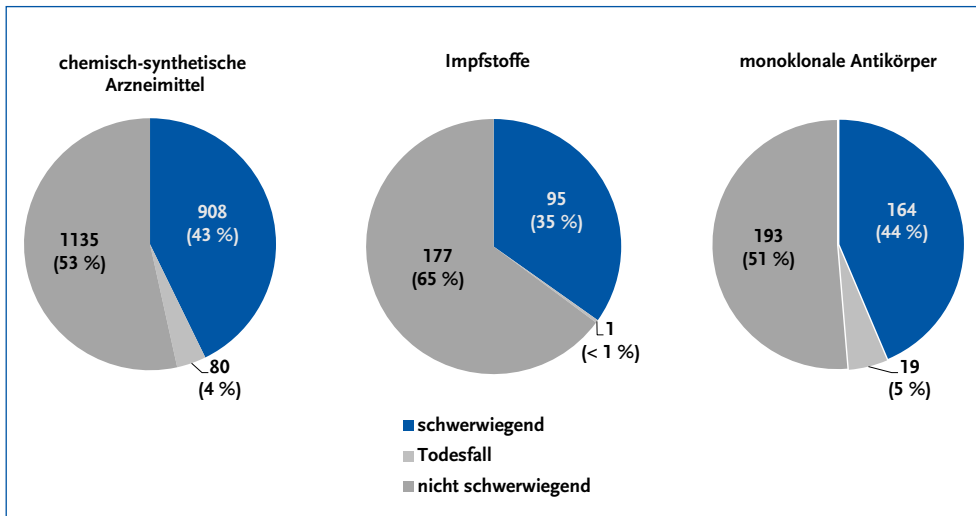


Abbildung 4: Schweregrad der gemeldeten Fälle nach Substanzgruppe des verdächtigten Arzneimittels

Tabelle 1: Kriterien für die Einteilung von Verdachtsberichten von Nebenwirkung nach CIOMS Working Group V

| Kategorie nach CIOMS Working Group V | Schweregrad der Nebenwirkung | Nebenwirkung in Fachinformation |
|--------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| A                                    | nicht schwerwiegend          | ja                              |
| B                                    | nicht schwerwiegend          | nein                            |
|                                      | schwerwiegend                | ja                              |
| C                                    | schwerwiegend                | nein                            |

sind Fälle der Kategorie C, die schwerwiegend sind und die nicht in der Fachinformation gelistet werden (siehe Tabelle 1). Solche Fälle können wichtige Sicherheitssignale darstellen und Maßnahmen erforderlich machen, um das Risiko der Anwendung des Arzneimittels für Patienten zu senken.

Der Anteil an gemeldeten Nebenwirkungen, die nicht schwerwiegend sind und in den Fachinformationen genannt werden (Kategorie A), ist bei Impfstoffen mit etwas über 50 % am größten (Abbildung 5). So werden bei Impfstoffen häufig Lokalreaktionen an der Injektionsstelle gemeldet. Bei den monoklonalen Antikörper machen Nebenwirkungen der Kategorie A nur 20 % aus, während Nebenwirkungen der Kategorien B und C häufiger sind als bei chemisch-synthetischen Arzneimitteln und Impfstoffen.

In etwa 55 % der Verdachtsberichte sind die betroffenen Patienten weiblich, in 43,5 % männlich und in den restlichen 1,5 % ist das Geschlecht unbekannt. Die Geschlechterverteilung unterscheidet sich nicht zwischen Meldungen zu chemisch-synthetischen Arzneimitteln, Impfstoffen und monoklonalen Antikörpern. Anders sieht es bei der Altersverteilung der Patienten zwischen den drei Substanzgruppen aus: Bei den Meldungen zu Impfstoffen machen Kinder und Jugendliche ungefähr ein Drittel der Betroffenen aus, während ihr Anteil bei den chemisch-synthetischen Arzneimitteln und den Antikörpern bei nur etwa 6 % bzw. unter 2 % liegt (Abbildung 6).

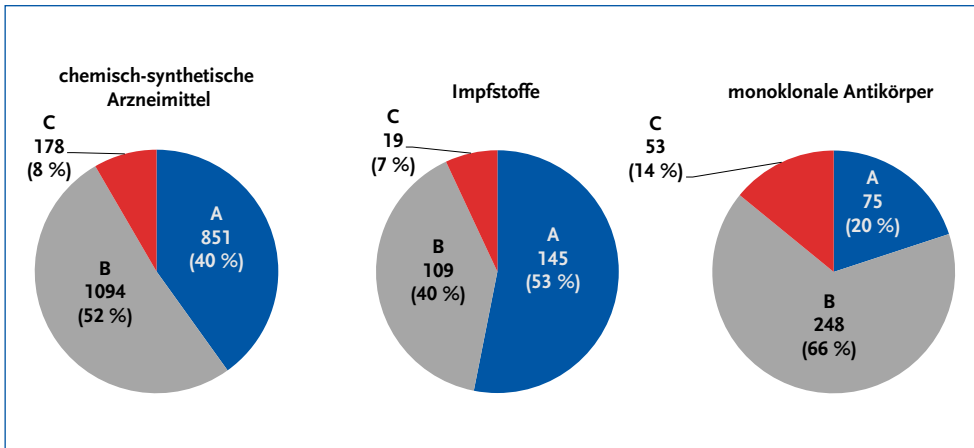


Abbildung 5: Einteilung der Spontanmeldungen nach Substanzgruppen sowie CIOMS-V-Kategorien für Schweregrad und Auflistung der gemeldeten Nebenwirkung in Fachinformation

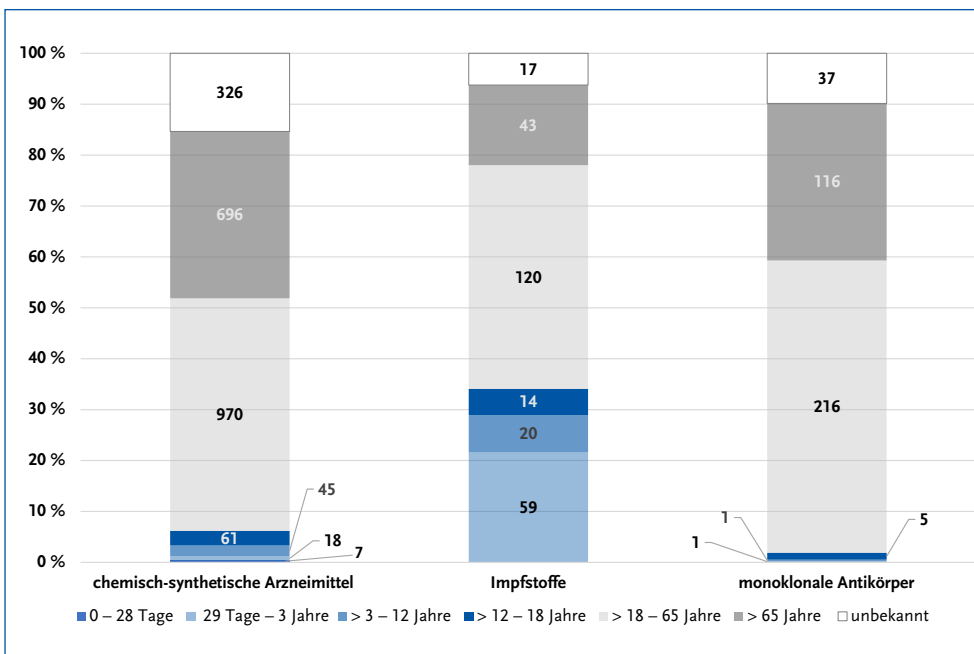


Abbildung 6: Altersverteilung der betroffenen Patienten (grau: Erwachsene, blau: Kinder und Jugendliche) in Spontanmeldungen nach Substanzgruppe der verdächtigten Arzneimittel

### Analyse der am häufigsten verdächtigten Arzneimittel in Nebenwirkungsmeldungen

Bei den folgenden Auswertungen wurden Blutprodukte und Impfstoffe nicht berücksichtigt. Zu diesen Substanzen wird auf den oben bereits erwähnten Hämovigilanz-Bericht bzw. Publikationen zu Impfstoffen des Paul-Ehrlich-Instituts verwiesen (3;4).

**Nicht schwerwiegende Fälle:** Bei den gemeldeten Verdachtsfällen, die als nicht schwerwiegend eingestuft werden, lagen im Jahr 2018 Arzneimittel gegen Fettstoffwechselstörungen an der Spitze. Am häufigsten angeschuldigt wurden Statine und Ezetimib, die beiden PCSK9-Hemmer Evolocumab und Alirocumab sowie der Anionenaustauscher Colesevelam. Ursächlich für die zahlreichen Meldungen aus diesem Indikationsgebiet ist neben der breiten Anwendung dieser Arzneimittel auch die Richtlinie des Gemeinsamen

Bundesausschusses (G-BA) zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (5): Für die Indikationsstellung von LDL-Apheresen bei Hypercholesterinämie ist vorgeschrieben, dass Nebenwirkungen, die zu einer Änderung oder einem Absetzen der jeweiligen medikamentösen Therapie geführt haben, durch eine Nebenwirkungsmeldung an die AkdÄ oder das BfArM belegt werden sollen. Gemeldet werden in diesem Zusammenhang vor allem bekannte, in der Regel nicht schwerwiegende Reaktionen wie Myalgien unter Statinen. Bei Evolocumab und Alirocumab werden Muskel- und Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen und grippeähnliche Erkrankungsbilder am häufigsten berichtet.

**Schwerwiegende Fälle:** Unter den Arzneimitteln, die verdächtigt werden, schwerwiegende Reaktionen ausgelöst zu haben, werden seit Jahren die oralen Antikoagulanzen mit am häufigsten genannt. Dies betrifft sowohl Phenprocoumon als auch die direkten oralen Antikoagulanzen (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban). Gemeldet werden vor allem Blutungen, die am Gastrointestinaltrakt oder ZNS lokalisiert sind, aber auch seltenere Blutungsereignisse wie z. B. Psoasblutungen, die im Alltag diagnostische Schwierigkeiten bereiten können. Da sich aus den Spontanmeldungen keine Vergleiche des Blutungsrisikos zwischen den einzelnen Wirkstoffen ableiten lassen, hat sich die AkdÄ an einer Analyse von Krankenkassendaten zu diesem Thema beteiligt, die Mitte 2018 publiziert wurde (6).

Unter den häufiger gemeldeten schwerwiegenden Nebenwirkungen fallen weiterhin Meldungen über Agranulozytosen und andere Blutbildstörungen im Zusammenhang mit Metamizol auf. Obwohl diese Nebenwirkungen sehr selten sind, führt die breite Anwendung von Metamizol zwangsläufig zu einer relevanten Zahl betroffener Patienten. Im Jahr 2018 erreichten die AkdÄ hierzu über 30 Berichte, von denen einzelne auch einen tödlichen Ausgang berichteten. Es ist bemerkenswert, dass in einigen Fällen eine Begleitmedikation mit Methotrexat angegeben wird. Wegen einer verstärkten Hämatoxizität sollte die Kombination von Metamizol und Methotrexat laut Fachinformation vermieden werden. Aus einigen anderen Meldungen geht hervor, dass auch bei Patienten mit mehreren verdächtigen Symptomen (Fieber, Tonsillitis, Stomatitis aphthosa) die Agranulozytose nicht immer zeitgerecht erkannt wird. Dies ist problematisch, weil bei einer verzögerten Diagnose eine Agranulozytose zu einem lebensbedrohlichen septischen Krankheitsbild führen kann. Die AkdÄ hat mehrfach auf die Risiken von Metamizol hingewiesen und sich auch an Empfehlungen beteiligt, die die Sicherheit verbessern sollen (7-9).

Auch die beiden SGLT-2-Inhibitoren Empagliflozin und Dapagliflozin wurden 2018 in Meldungen häufiger genannt, wobei in erster Linie diabetische Ketoazidosen sowie einige Fälle von Fournier Gangrän berichtet wurden. Zu beiden Nebenwirkungen existieren Informations- bzw. Rote-Hand-Briefe (10;11). Die AkdÄ hat vor dem Hintergrund der Fallmeldungen zu Ketoazidosen Empfehlungen gegeben, wie diese Risiken gemindert werden können (siehe unten).

Zu den häufiger berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen zählen darüber hinaus venöse thromboembolische Ereignisse unter kombinierten oralen Kontrazeptiva. Das Risiko dieser insgesamt seltenen Ereignisse hängt neben individuellen Faktoren der Patienten auch vom jeweiligen Gestagenanteil der Kombinationspräparate ab (12).

Seit einigen Jahren werden vermehrt immunvermittelte Nebenwirkungen an die AkdÄ gemeldet, die durch sogenannte Checkpoint-Inhibitoren wie z. B. Pembrolizumab und Nivolumab verursacht werden können. Die Reaktionen können prinzipiell an allen Organen auftreten und sich z. B. als Pneumonitis, Thyreoiditis oder Kolitis manifestieren (13).

### Weitere Themen der Arzneimittelsicherheit

Vor dem Hintergrund von einzelnen Nebenwirkungsmeldungen oder von wissenschaftlichen Publikationen hat sich die AkdÄ mit weiteren Themen der Arzneimittelsicherheit beschäftigt. Im Folgenden werden einige dieser Themen kurz zusammengefasst.

#### Schwere Immundefekte nach Behandlung mit Rituximab

Während und nach der Behandlung mit Rituximab können Immundefekte mit protrahierter Depletion der B-Lymphozyten und/oder Hypogammaglobulinämie vorkommen und schwere Infektionen verursachen. Die Lymphozytenzahl und die Konzentration der Immunglobuline sollten daher regelmäßig kontrolliert werden und bei schwerer Hypogammaglobulinämie frühzeitig Immunglobuline substituiert werden. Da Immundefekte nach Rituximab persistieren können, sollten Patienten mit auffälligen Befunden auch nach Behandlungsende überwacht werden. Vor Behandlungsbeginn sollte möglichst der Impfschutz aufgefrischt werden. Bei der Diagnostik von Infektionen im Zusammenhang mit einer Rituximab-Behandlung können virusspezifische Immunglobuline eventuell fehlen, sodass der direkte Virusnachweis mittels PCR erwogen werden sollte (14).

#### Kontaktallergien nach Verwendung von FreeStyle Libre

Das FreeStyle Libre Flash Glukose Messsystem ist ein Medizinprodukt zur Messung von Glukosespiegeln in der interstitiellen Flüssigkeit bei Personen mit Diabetes mellitus. Es besteht aus einem tragbaren Lesegerät und einem Einwegsensoren, der am Körper getragen wird. Die Anwendung des Messsystems kann zu einer Kontaktallergie gegen den Einwegsensoren führen. In der Gebrauchsinformation wird angegeben, dass manche Personen möglicherweise empfindlich auf die Klebefolie reagieren, die den Sensor auf der Haut fixiert. Zwei publizierte Untersuchungen von Patienten mit Hautreaktionen an der Applikationsstelle sprechen jedoch dafür, dass es sich um Kontaktallergien auf Isobornylacrylat (IBOA) handelt. Dieses bekannte Allergen wurde nicht in der Klebefolie, sondern im Sensor selbst nachgewiesen und wird dort vermutlich zum Verbinden von Plastikteilen verwendet (15).

#### Versehentliche intrathekale Applikation von Vincristin

Vincristin ist zugelassen zur Behandlung verschiedener insbesondere hämatologischer Neoplasien (z. B. akute lymphatische Leukämie, maligne Lymphome, multiples Myelom). Als „Spindelgift“ hemmt Vincristin die Zellteilung, indem es die Funktion des Spindelapparates beeinträchtigt und es kann auf die RNA- und DNA-Synthese einwirken. Vincristin ist neurotoxisch, passiert bei intravenöser Anwendung jedoch nur in geringem Maße die Blut-Hirn-Schranke. Die versehentliche intrathekale Applikation von Vincristin endet auch

bei zeitnahen neurochirurgischen Interventionen zumeist tödlich. Die wenigen Überlebenden trugen schwere neurologische Folgeschäden davon (16).

#### **Kann Metamizol die Wirkung von ASS auf die Thrombozytenaggregation behindern? – hinsichtlich klinischer Relevanz und Empfehlungen für die Praxis bleiben Fragen offen**

Einige experimentelle Untersuchungen sowie einzelne Beobachtungsstudien an Patienten legen nahe, dass Metamizol bei gleichzeitiger Anwendung die Wirkung von niedrig dosierter ASS auf die Thrombozytenaggregation vermindern kann. Ein Hinweis auf diese potenzielle Interaktion wurde 2014 in die Fachinformation von Metamizol aufgenommen. Jedoch bestätigen nicht alle Untersuchungen diese Interaktion eindeutig und die bislang verfügbaren unkontrollierten Studien zur klinischen Relevanz beruhen auf sehr kleinen Patientenzahlen und lassen noch keine abschließenden Empfehlungen zu (17).

#### **Induktion und/oder Demaskierung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen unter Secukinumab**

Secukinumab ist ein monoklonaler Antikörper, der selektiv an das proinflammatorisch wirkende Interleukin-17A (IL-17A) bindet und es neutralisiert. 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 vorbestehenden chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED) und möglicherweise auch der Erstmanifestation. Aufgrund des ähnlichen Wirkmechanismus handelt es sich wahrscheinlich um einen Gruppeneffekt, der auch für die beiden anderen Antikörper zutrifft, die über IL-17A wirken (Ixekizumab (Taltz®) und Brodalumab (Kyntheum®)). Das Risiko liegt nach Auswertung von Daten zu Ixekizumab vermutlich bei unter 1 %. Im Vergleich zur Normalbevölkerung haben Patienten mit einer Psoriasis per se ein höheres Risiko für M. Crohn und 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 (18).

#### **Plattenepithelkarzinom des Penis im Zusammenhang mit Fingolimod**

Fingolimod ist zugelassen zur krankheitsmodifizierenden Monotherapie der hochaktiven schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose. Der AkdÄ wurde der Fall eines 37-jährigen Patienten gemeldet, der nach fünfjähriger Behandlung mit Fingolimod ein peniles Plattenepithelkarzinom entwickelt hat. Aufgrund einer Psoriasis bestanden seit längerem Hautveränderungen am Penis, sodass der Patient sich erst 18 Monate nach (neuerlicher) Veränderung des Hautbilds ärztlich vorstellte und die Diagnose daher nur verzögert gestellt werden konnte. Plattenepithelkarzinome der Haut sind keine bekannte Nebenwirkung von Fingolimod. Der Patient ist ungewöhnlich jung für ein Plattenepithelkarzinom und die Lokalisation des Karzinoms an einer selten lichtexponierten Stelle ist untypisch. Eine (Mit-)Verursachung durch Fingolimod erscheint daher zumindest denkbar. Da Basalzellkarzinome als Nebenwirkung von Fingolimod bekannt sind, soll die Haut (auch die

nicht lichtexponierten Stellen) regelmäßig inspiziert und der Patient ggf. an einen Dermatologen überwiesen werden. Patienten sollten über das Risiko von Hautveränderungen informiert und aufgefordert werden, alle verdächtigen Hautläsionen ohne Zeitverzug ihren behandelnden Ärzten zu berichten (19).

### Hydrochlorothiazid: Risiko von nichtmelanozytärem Hautkrebs – Empfehlungen der AkdÄ zur Behandlung von Hypertonie und Herzinsuffizienz (20)

Ein Rote-Hand-Brief vom Oktober 2018 weist auf das Risiko des nichtmelanozytären Hautkrebses im Zusammenhang Hydrochlorothiazid (HCT) hin. Die AkdÄ empfiehlt für die Behandlung der arteriellen Hypertonie und der Herzinsuffizienz mit HCT umfassend Folgendes:

- Eine generelle Therapieumstellung aller mit HCT behandelten Patienten ist nicht erforderlich und sollte individuell geprüft werden.
- Chlortalidon ist eine mögliche Alternative zu HCT. Zum Hautkrebsrisiko im Zusammenhang mit Chlortalidon liegen keine Daten vor.
- Wenn HCT angewendet wird, sollten die im Rote-Hand-Brief genannten Empfehlungen befolgt werden (z. B. regelmäßige Hautinspektion; UV-Schutz).
- Weitere Studien zum Risiko von (Haut-)Krebs im Zusammenhang mit Diuretika und anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Hypertonie und der Herzinsuffizienz sollten durchgeführt werden.

### Meldungen von Nebenwirkungen

#### Leitfaden „Nebenwirkungen melden“

Im März 2019 ist zu der Frage welche Nebenwirkungen sollten Ärzte melden sollten und warum ein kompakter Leitfaden erschienen. Er gibt Antworten auf diese Fragen und bietet weitere Informationen zum Melden von Nebenwirkungen. Unter anderem wird dargestellt, wie Ärzte Nebenwirkungen melden sollten und was dabei hinsichtlich des Datenschutzes und der ärztlichen Schweigepflicht beachtet werden muss. Darüber hinaus wird dargestellt, was mit den Informationen aus den Nebenwirkungsmeldungen eigentlich geschieht.

Download:

[https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Nebenwirkungen\\_melden.pdf](https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Nebenwirkungen_melden.pdf)

## Fazit

Spontanmeldungen von Nebenwirkungen sind eines der wichtigsten Instrumente, um Risiken von Arzneimitteln frühzeitig zu erfassen. Meldungen an die AkdÄ werden zum einen anderen Institutionen wie der EMA und der WHO für die Signaldetektion und für Risikobe-

wertungsverfahren zur Verfügung gestellt. Zum anderen sind die gemeldeten Einzelfälle die Basis für eigene Bewertungen der AkdÄ, deren Ergebnisse sie der Ärzteschaft durch Risikoinformationen wie Drug Safety Mails oder Mitteilungen im Deutschen Ärzteblatt weitergibt.

### Literatur

- 1 Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2a – Current Step 4 version: [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf) (letzter Zugriff: 17. Juli 2019). ICH Harmonised Tripartite Guideline, 27. Oktober 1994.
- 2 Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches. Report of CIOMS Working Group V. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 2001.  
(Zitate 3–20 siehe folgende Seite.)

- 3 Oberle D, Mentzer D, Rocha F et al.: Komplikationen nach Schutzimpfungen bei Kindern und Erwachsenen mit Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2019; 10 (1): 15-23.
- 4 Mentzer D, Oberle D, Keller-Stanislawski B: Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2017. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2019; 10 (1): 19-27.
- 5 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung): [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1842/MVV-RL\\_2019-02-21-iK\\_2019-04-01.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1842/MVV-RL_2019-02-21-iK_2019-04-01.pdf) (letzter Zugriff: 17. Juli 2019). Zuletzt geändert am 21. Februar 2019, In Kraft getreten am 1. April 2019.
- 6 Ujeyl M, Koster I, Wille H et al.: Comparative risks of bleeding, ischemic stroke and mortality with direct oral anti-coagulants versus phenprocoumon in patients with atrial fibrillation. Eur J Clin Pharmacol 2018; 74: 1317-1325.
- 7 Stamer UM, Gundert-Remy U, Biermann E et al.: Metamizol: Überlegungen zum Monitoring zur frühzeitigen Diagnose einer Agranulozytose. Schmerz 2017; 31: 5-13.
- 8 Stammschulte T, Ludwig W-D, Mühlbauer B et al.: Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990-2012. Eur J Clin Pharmacol 2015; 71: 1129-1138.
- 9 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: "Aus der UAW-Datenbank": Agranulozytose nach Metamizol – sehr selten, aber häufiger als gedacht. Dtsch Arztebl 2011; 108: A 1758-1759.
- 10 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Informationsbrief zu SGLT-2-Inhibitoren: Risiko einer diabetischen Ketoazidose – aktualisierte Hinweise. AkdÄ Drug Safety Mail 2016-11 vom 15. März 2016.
- 11 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Informationsbrief zu SGLT-2-Inhibitoren: Risiko einer diabetischen Ketoazidose. AkdÄ Drug Safety Mail 2015-20 vom 10. Juli 2015.
- 12 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: "UAW-News International": Bei der Verschreibung von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva sollte das Risiko für thromboembolische Ereignisse berücksichtigt werden. Dtsch Arztebl 2014; 111: A 1533-1534.
- 13 Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD: Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. N Engl J Med 2018; 378: 158-168.
- 14 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: „Aus der UAW-Datenbank“: Schwere Immundefekte nach Behandlung mit Rituximab. Dtsch Arztebl 2018; 115: A 2313-2314.
- 15 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: „Aus der UAW-Datenbank“: Kontaktallergien nach Verwendung von FreeStyle Libre. Dtsch Arztebl 2018; 115: A 2260-2261.
- 16 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: „Aus Fehlern lernen“: Versehentliche intrathekale Applikation von Vincristin. Dtsch Arztebl 2018; 115: A 1237-1239.
- 17 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: „UAW-News International“: Kann Metamizol die Wirkung von ASS auf die Thrombozytenaggregation behindern? – hinsichtlich klinischer Relevanz und Empfehlungen für die Praxis bleiben Fragen offen. Dtsch Arztebl 2018; 115: A 897-898.
- 18 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: „Aus der UAW-Datenbank“: Induktion und/oder Demaskierung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen unter Secukinumab (Cosentyx®). Dtsch Arztebl 2018; 115: A 672-674.
- 19 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: „Aus der UAW-Datenbank“: Plattenepithelkarzinom des Penis im Zusammenhang mit Fingolimod. Dtsch Arztebl 2018; 115: A 551-552.
- 20 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Hydrochlorothiazid: Risiko von nichtmelanozytärem Hautkrebs – Empfehlungen der AkdÄ zur Behandlung von Hypertonie und Herzinsuffizienz. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2019; 46: 19-23.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

Dr. med. Thomas Stammschulte, Berlin  
thomas.stammschulte@akdae.de

Dr. med. Ursula Köberle, Berlin

Lea Prause, Berlin

PD Dr. Martina Pitzer, Eltville

Prof. Dr. med. Ursula Gundert-Remy, Berlin

Dieser Artikel wurde am 16. August 2019 vorab online veröffentlicht.

## Fallberichte

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

### „Aus der UAW-Datenbank“: Berichte an die AkdÄ über Stürze unter der Einnahme von Methadon: Was muss beachtet werden?

Nachdruck aus: Deutsches Ärzteblatt 2019; 116: A 1032-1033

Der AkdÄ wurden folgende Fälle berichtet:

#### Fall 1

Der Fall betrifft eine 56-jährige Frau mit einem Glioblastom WHO Grad IV, das 2015 erstmalig diagnostiziert und sowohl operativ als auch durch Bestrahlungen und medikamentös mit Temozolomid behandelt wurde. Seit etwa Anfang 2017 nahm die Patientin 26 mg Methadonlösung pro Tag zur Tumorthherapie ein. Unter dieser Behandlung stürzte sie auf die rechte Hüfte. Sie konnte nach dem Sturz zunächst noch normal laufen, etwa eine Woche später entwickelten sich jedoch eine eingeschränkte Beweglichkeit und Belastbarkeit des rechten Beins, die von den Angehörigen zunächst als neurologische Anzeichen eines Tumorprogresses gedeutet wurden. Erst drei Wochen nach dem Sturz wurde bei einer geplanten Aufnahme auf eine Palliativstation aufgrund von Schmerzen und Immobilität eine radiologische Diagnostik durchgeführt und eine mediane Schenkelhalsfraktur festgestellt, die dann operativ behandelt wurde. Die Kommunikation mit der Patientin war aufgrund einer Aphasie als Folge der Tumorerkrankung bereits erschwert und unter Methadon war die Patientin nicht in der Lage, klare Angaben zu Schmerzen zu machen. Die behandelnden Ärzte gingen davon aus, dass so die laufende Methadonbehandlung die Symptome der Fraktur verschleiert hatte.

#### Fall 2

Im zweiten Fall geht es um einen 59-jährigen Patienten, bei dem ein Glioblastom multiforme WHO Grad IV reseziert worden war. Parallel zu einer nachfolgenden Radiochemotherapie mit Temozolomid nahm der Patient in der Hoffnung auf eine antitumoröse Wirksamkeit Methadon ein (genaue Dosierung nicht bekannt). Dies geschah ohne Kenntnis der behandelnden Ärzte, da Familienangehörige ihm das Mittel besorgt hatten. Temozolomid musste aufgrund einer ungewöhnlich schnell aufgetretenen Thrombozytopenie abgesetzt werden. Gleichzeitig traten Übelkeit, Verwirrtheit, Gangunsicherheit und Obstipation auf. Der Verdacht auf eine Tumorprogression oder ein Hirnödem bestätigte sich in der MRT-Diagnostik jedoch nicht. Infolge der Gangunsicherheit des Patienten, der – wie fremdanamnestisch eruiert werden konnte – wohl eine Dosissteigerung von Methadon zugrunde lag, kam es zu einem Sturz mit schwerem Schädelhirntrauma.



### Angaben zur Pharmakologie und Zulassung von Methadon

Methadon ist ein synthetischer Opioidrezeptoragonist, der relativ selektiv an die  $\mu$ -Opioidrezeptoren bindet. Durch Aktivierung des antinozizeptiven, schmerzhemmenden Systems werden die Schmerzempfindung herabgesetzt und nozizeptive Impulse auf spinaler Ebene unterdrückt. Bei höheren Dosen ist – wie bei Morphin – auch eine Bindung an Opioidrezeptoren des  $\kappa$ -,  $\delta$ -, und  $\sigma$ -Subtyps möglich. Methadon ist ungefähr zweimal potenter als Morphin (1). Im Unterschied zu anderen europäischen Ländern ist Methadon in Deutschland ausschließlich zugelassen zur Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit Erwachsener im Rahmen einer entsprechenden medizinischen, sozialtherapeutischen und psychologischen Versorgung (2).

Zu den pharmakologischen Wirkungen von Methadon gehören klassische Opioideffekte wie Sedierung, Verwirrtheit, Schwindel, Euphorie, Miosis, Obstipation, Bronchokonstriktion und Antidiurese (1). Ebenso wurden QT-Verlängerungen mit dem Risiko für Arrhythmien berichtet. Aufgrund der langen und teils recht unterschiedlichen Halbwertszeit besteht zudem die Gefahr von Überdosierungen und Atemdepression.

Methadon wird über verschiedene Isoenzyme des Cytochrom-P450-(CYP450-) Enzymsystems metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die CYP450-Isoenzyme wie CYP3A4 oder CYP2C9 beeinflussen, kann zu einer veränderten klinischen Wirksamkeit von Methadon führen und auch Nebenwirkungen verstärken oder verlängern (3).

### Fraglicher antiproliferativer Effekt von Methadon in der Tumorthherapie

Ein fraglicher antiproliferativer Effekt von Methadon in der Tumorthherapie wird in Deutschland seit einigen Jahren in den Laien- und Fachmedien kontrovers diskutiert. Aussagekräftige Daten aus klinischen Studien hierzu liegen bis dato nicht vor. Eine Übersicht über den Diskussionsstand und über die in Deutschland verfügbaren Arzneimittel mit Methadon und ihre zugelassenen Indikationen ist unter <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201704/191h/index.php> verfügbar. Zusammenfassend wird der Einsatz von Methadon zur Tumorthherapie wegen unzureichender Datenbasis derzeit von den relevanten medizinischen Fachgesellschaften abgelehnt (2).

### Wie wahrscheinlich ist, dass Methadon in den beschriebenen Fällen ursächlich für die Stürze und Folgeerscheinungen war?

Eine dänische Fall-Kontroll-Studie zeigte ein erhöhtes Frakturrisiko unter der analgetischen Behandlung mit Opioiden einschließlich Methadon (adjustiertes Odds Ratio 1,39, 95 % CI [1,05–1,83]). Ein Anstieg des Frakturrisikos war bereits bei kumulativer Einnahme von weniger als zehn definierten Tagesdosen (DDD) zu beobachten. Daher ist anzunehmen, dass der Anstieg eher durch Stürze als durch eine Schwächung der Knochenstruktur verursacht wurde, da die Einnahmedauer zu kurz war, um größere Veränderungen der Knochenstruktur zu ermöglichen (4). Als Ursachen für eine opioidinduzierte Schwächung der Knochenstruktur werden direkte Effekte auf die Osteoblasten sowie ein opioidinduzierter Hypogonadismus diskutiert (5-7).

In den beiden dargestellten Fällen können alternative Ursachen für die Stürze nicht komplett ausgeschlossen werden. Beide Patienten erhielten parallel als Antiepileptikum Levetiracetam und Dexamethason. Unter Levetiracetam gehören Somnolenz, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schwindel zu den häufigsten Nebenwirkungen und gelegentlich können auch Koordinationsstörungen sowie Ataxie auftreten (8). Zudem können Glioblastome selbst Koordinationsstörungen sowie eine Stand- und Gangunsicherheit hervorrufen. Selbst wenn diese Faktoren eine Rolle gespielt haben, könnte das Sturzrisiko durch eine den Ärzten unbekanntes Methadoneinnahme verstärkt worden sein, sodass in beiden Fällen die Methadoneinnahme zu einem Schaden für den Patienten beigetragen hat. Im Fall 1 wurde die Diagnose der Fraktur um mehrere Wochen verzögert, weil eine eindeutige Schmerzangabe fehlte. Im Fall 2 wurden ebenfalls zunächst differenzialdiagnostisch andere Ursachen für die Symptomatik in den Vordergrund gestellt. Wäre den Ärzten die Methadoneinnahme bekannt gewesen, so wären bei den beobachteten Symptomen mit hoher Wahrscheinlichkeit die richtigen Maßnahmen zur Reduktion des Sturzrisikos eingeleitet worden. Zusammenfassend ist aus Sicht der AkdÄ aber wahrscheinlich, dass Methadon die Verwirrtheit, Gangunsicherheit und letztendlich den Sturz in beiden beschriebenen Fällen ausgelöst oder zumindest begünstigt hat.

### Daten aus dem Spontanmeldesystem

Die europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Nebenwirkungen (EudraVigilance) listet zum 26.02.2019 über 9400 Fälle mit insgesamt über 21.000 einzelnen Reaktionen zu Methadon auf, von denen 98 % als schwerwiegend eingestuft wurden. Darunter sind 59 Stürze und zahlreiche Frakturen u. a. der Hüfte und der Extremitäten (Zugang über: <http://www.adrreports.eu/de/>).

### Nebenwirkungen bei Off-Label-Use unbedingt melden

Nebenwirkungen von Arzneimitteln, die im Rahmen von Off-Label-Use auftreten, sind nicht durch Studien abgebildet und sollten im Rahmen des Spontanmeldesystems daher unbedingt berichtet werden (9). Diese Berichte können wichtige Sicherheitssignale zu Arzneimitteln aufzeigen. Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Off-Label-Use von Methadon sollten gemeldet werden, um die Arzneimittelsicherheit im Rahmen der Verordnung für nicht zugelassene Indikationen zu prüfen und zu überwachen.

### Fazit

Zwei Fallberichte an die AkdÄ zeigen, dass die hinsichtlich ihrer Wirksamkeit nicht belegte Tumorbehandlung mit Methadon zu schwerwiegenden Folgen für die Patienten führen kann. Patienten sind sturzgefährdet und Frakturen können durch die starke analgetische Wirkung verschleiert werden. Diese Risiken sollten bei der Off-Label-Anwendung von Methadon in der Tumorthherapie mit in Betracht gezogen werden.

Verdachtsfälle von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Methadon sollen der AkdÄ gemeldet werden (<http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/index.html>).

## Literatur

- 1 Starke Opiode. In: Rémi C, Bausewein C, Twycross R, Wilcock A, Howard P (Hrsg.). Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin. 2. Aufl.; München: Urban & Fischer, 2015; 492-592.
- 2 Dicheva S, Stammschulte T, Radbruch L: Fraglicher anti-proliferativer Effekt von Methadon in der Tumorthherapie. Arzneiverordnung in der Praxis 2017; 4: 191-196.
- 3 Hexal AG: Fachinformation „Methadict®“. Stand: Januar 2019.
- 4 Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L: Fracture risk associated with the use of morphine and opiates. J Intern Med 2006; 260 (1): 76-87.
- 5 Teng Z, Zhu Y, Wu F, Zhu Y, Zhang X, Zhang C, Wang S, Zhang L. Opioids contribute to fracture risk: a meta-analysis of 8 cohort studies. PLoS One 2015; 10(6): e0128232.
- 6 Coluzzi F, Pergolizzi J, Raffa RB, Mattia C. The unsolved case of "bone-impairing analgesics": the endocrine effects of opioids on bone metabolism. Ther Clin Risk Manag 2015; 11: 515-523.
- 7 Fountas A, Chai ST, Kourkouti C, Karavitaki N. Mechanisms of endocrinology: Endocrinology of opioids. Eur J Endocrinol 2018; 179(4): R183-R196.
- 8 AbZ-Pharma GmbH: Fachinformation „Levetiracetam AbZ 500 mg / 1000 mg Filmtabletten“. Stand: Februar 2017.
- 9 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Leitfaden „Meldung von Nebenwirkungen“: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/UAW/index.html> (letzter Zugriff: 25. März 2019). März 2019.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin  
info@akdae.de

## Fortbildung

### Fortbildungsveranstaltungen und Symposien der AkdÄ 2019/2020 (Auswahl)

(<http://www.akdae.de/Fortbildung/Veranstaltungen/>)

#### AkdÄ-Fortbildungstag 2019 „Rationale und sichere Arzneimitteltherapie“ am Samstag, den 9. November 2019

Tagungsort: Berlin, Kaiserin-Friedrich-Haus, Robert-Koch-Platz 7, 10115 Berlin

#### Wissenschaftliches Programm:

|                 |  |
|-----------------|--|
| ab 09.00 Uhr    | Registrierung  |
| 10.00–10.15 Uhr | Begrüßung<br>Prof. Dr. med. Wilhelm-Bernhard Niebling  |
| 10.15–11.00 Uhr | Vortrag: Unabhängige Arzneimittelinformationen<br>Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig  |
| 11.00–11.45 Uhr | Vortrag: Rationale Antibiotikatherapie<br>Prof. Dr. med. Winfried Kern   |
| 11.45–12.30 Uhr | Vortrag: Umgang mit Multimedikation<br>Prof. Dr. med. Daniel Grandt  |
| 12.30–13.30 Uhr | Mittagspause   |
| 13.30–14.15 Uhr | Vortrag: Pharmakovigilanz<br>PD Dr. med. Martina Pitzer  |
| 14.15–16.00 Uhr | Update: Was gibt es Neues in der...<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Onkologie (PD Dr. med. Sebastian Fetscher)</li> <li>• Diabetologie (Dr. med. Andreas Klinger)</li> <li>• Depressionstherapie (Prof. Dr. med. Tom Bschor)</li> </ul> Vorträge à 30 Minuten und Diskussion |
| 16.00–16.15 Uhr | Verabschiedung<br>Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig  |

Mit 6 Fortbildungspunkten von der Ärztekammer Berlin anerkannt.

### Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit der Ärztekammer und der KV Nordrhein

16.10.2019, 15.00–18.00 Uhr

Veranstaltungsort: Ärztekammer Nordrhein, Großer Vortragssaal im Haus der Ärzteschaft, Tersteegenstraße 9, 40474 Düsseldorf

#### Wissenschaftliches Programm:

|                  |  |
|------------------|--|
| 15.00–15.15 Uhr  | Begrüßung<br>Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer  |
| 15.15–16.00 Uhr* | Arzneimittel mit Suchtpotenzial – wo beginnen Missbrauch und Abhängigkeit<br>Prof. Dr. med. Tom Bschor                 |
| 16.00–16.45 Uhr* | Fallbeispiele zu Nebenwirkungen und Medikationsfehlern aus dem Spontanmeldesystem<br>Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev |
| 16.45–17.15 Uhr  | Pause  |
| 17.15–18.00 Uhr* | Besondere Risiken medikamentöser Therapie bei alten Menschen<br>Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer                         |

\* inkl. 15 Minuten Diskussionszeit

#### Wissenschaftliche Leitung:

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Dr. med. Katrin Bräutigam

Mit 3 Fortbildungspunkten von der Ärztekammer Nordrhein anerkannt.

### Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit der mit der KV Westfalen-Lippe, der ÄK Westfalen-Lippe und der Akademie für medizinische Fortbildung der ÄKWL und der KVWL

30.10.2019, 15.00–18.00 Uhr

Veranstaltungsort: Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe, Robert-Schimrigk-Straße 4–6, 44141 Dortmund

#### Wissenschaftliches Programm:

|                  |  |
|------------------|--|
| 15.00–15.15 Uhr  | Begrüßung<br>Prof. Dr. med. Daniel Grandt  |
| 15.15–16.00 Uhr* | Arzneimittel mit Suchtpotenzial – wo beginnen Missbrauch und Abhängigkeit<br>Prof. Dr. med. Tom Bschor |
| 16.00–16.45 Uhr* | Rationales Management von Polypharmazie bei Multimorbidität<br>Prof. Dr. med. Daniel Grandt            |
| 16.45–17.15 Uhr  | Pause  |
| 17.15–18.00 Uhr* | Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft und Stillzeit<br>Prof. Dr. med. Christof Schaefer          |
| 18.00–18.15 Uhr  | Abschlussdiskussion  |

\* inkl. 15 Minuten Diskussionszeit

#### Wissenschaftliche Leitung:

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Dr. med. Katrin Bräutigam

Mit 4 Fortbildungspunkten von der Ärztekammer Westfalen-Lippe anerkannt.

## Fortbildungsveranstaltung im Rahmen der 28. Interdisziplinären Seminar- und Fortbildungswoche der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern

06.11.2019, 13.30–17.00 Uhr

Veranstaltungsort: Rotunde, HanseMesse, Zur HanseMesse 1–2, 18106 Rostock

### Wissenschaftliches Programm:

|                 |   |
|-----------------|---|
| 13.30–13.35 Uhr | Begrüßung<br>Dr. med. Katrin Bräutigam  |
| 13.35–14.15 Uhr | Fallbeispiele zu Nebenwirkungen und Medikationsfehlern aus dem Spontanmeldesystem<br>Dr. med. Thomas Stammschulte |
| 14.15–15.00 Uhr | Therapie des Diabetes mellitus Typ 2<br>Prof. Dr. med. habil. Ulrich Müller                                       |
| 15.00–15.30 Uhr | Kaffeepause   |
| 15.30–16.30 Uhr | Direkte orale Antikoagulanzen<br>Dr. med. Hans Wille  |
| 16.30–17.00 Uhr | Abschlussdiskussion   |

Als Fortbildungsveranstaltung anerkannt.

### Weitere Fortbildungstermine

**30.11.2019** – Fortbildungskongress der Ärztekammer Berlin in Kooperation mit der AkdÄ:  
Medizin 4.0. Digitale Kompetenz macht den Unterschied.  
09.00–17.00 Uhr  
Veranstaltungsort: Ärztekammer Berlin, Friedrichstraße 16, 10969 Berlin

**08.02.2020** – Fortbildungsveranstaltung im Rahmen des 55. Ärztekongresses der Fachmesse Medizin  
09.00–12.30 Uhr  
Veranstaltungsort: Landesmesse Stuttgart, Messeplaza 1, 70629 Stuttgart

**18.04.2020** – Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit der Ärztekammer und der KV Hamburg  
10.00–13.00 Uhr  
Veranstaltungsort: Ärztekammer Hamburg, Weidestraße 122b, 22083 Hamburg

### Wissenschaftliches Programm:

Fallbeispiele zu Nebenwirkungen und Medikationsfehlern aus dem Spontanmeldesystem ■ Arzneimittel mit Suchtpotenzial – wo beginnen Missbrauch und Abhängigkeit? ■ Besondere Risiken medikamentöser Therapie bei alten Menschen ■ Arzneimitteltherapie in Schwangerschaft und Stillzeit ■ Management von Polypharmazie ■ Umgang mit Multimedikation ■ Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 ■ Direkte orale Antikoagulanzen ■ Einsatz von Biosimilars – Empfehlungen der AkdÄ

Als Fortbildungsveranstaltungen 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](mailto:Fortbildung@akdae.de), [www.akdae.de](http://www.akdae.de)



Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) ist ein wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer.

Sie blickt auf eine mehr als 100-jährige Tradition zurück und besteht seit 1952 in ihrer heutigen Form. 40 ordentliche und etwa 140 außerordentliche ehrenamtlich arbeitende Mitglieder aus allen Bereichen der Medizin bilden die Kommission. Mitglieder aus Pharmazie, Pharmakoökonomie, Biometrie und Medizinrecht ergänzen die medizinische Expertise. Aus den Reihen der ordentlichen Mitglieder wird ein fünfköpfiger Vorstand gewählt.

Als Anfang des 20. Jahrhunderts die pharmazeutische Industrie entstand und begann, für ihre Produkte zu werben, wurde 1911 auf dem Kongress für Innere Medizin der Grundstein für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gelegt.

Die Aufgabe der seinerzeit berufenen Kommission sollte es sein, die Ärzteschaft durch Ärzte unabhängig und objektiv zu informieren. Dieses Ziel verfolgen wir bis zum heutigen Tag, u. a. mit dieser Publikation.

## Impressum

### Herausgeber

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

### Redaktion

Dr. med. Hans Harjung  
 Prof. Dr. med. Michael Freitag  
 Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer  
 Dr. med. Ulrich Rosien  
 Dr. med. Michael Zieschang (V. i. S. d. P.)

### Geschäftsstelle

Dr. med. Katrin Bräutigam  
 Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev  
 Joachim Jordan (Online-Realisierung)  
 Dipl.-Biol. Henry Pachl (Grafik & Layout, Satz)  
 Sonja Schulze (Sekretariat)

### Anschrift der Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
 Postfach 12 08 64  
 10598 Berlin  
 Telefon: 030 400456-500  
 Telefax: 030 400456-555  
 E-Mail: avp@akdae.de  
[www.avponline.de](http://www.avponline.de)  
[www.akdae.de](http://www.akdae.de)  
 ISSN 0939-2017



Arzneiverordnung in der Praxis  
 ist Mitglied der International  
 Society of Drug Bulletins  
 ([www.isdbweb.org](http://www.isdbweb.org))

Wir möchten darauf hinweisen, dass die in „Arzneiverordnung in der Praxis“ erscheinenden Publikationen prinzipiell den Charakter von Autorenartikeln – wie in jeder anderen Zeitschrift – haben.

Eine Markenbezeichnung kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn bei ihrer Verwendung in dieser Zeitschrift das Zeichen ® oder ein anderer Hinweis fehlen sollte.

Für die Richtigkeit und Vollständigkeit der Angaben zur Dosierung und auch zu den Preisen kann keine Gewähr übernommen werden. Trotz sorgfältiger Recherche bitten wir Sie dringend, die aktuellen Fach- und Gebrauchsinformationen des jeweiligen Herstellers zu beachten.

Die Zeitschrift, einschließlich ihrer Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Dies gilt auch für sonstige Rechte des geistigen Eigentums insbesondere an Abbildungen, Mustern oder Berechnungen, sofern nicht Sondervereinbarungen bestehen. Jede ist ohne Zustimmung des Herausgebers unzulässig. Dies gilt insbesondere für die elektronische oder sonstige Vervielfältigung, Übersetzung, Verbreitung und öffentliche Zugänglichmachung. Eine kommerzielle Nutzung ist hiermit ebenfalls ausgeschlossen.

Die in diesem Werk verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter.

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2019

