



Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 44 – Ausgabe 2

April 2017

EDITORIAL

Mondpreise – oder was? 56

THERAPIE AKTUELL

Arzneimittelwechselwirkungen bei Polypharmakotherapie 58

Daptomycin (Cubicin®) – aktuelle Diskussion der Einsatzgebiete und Dosierung 63

Chronische Hepatitis C:
Umwälzungen in der Therapie durch direkt antiviral wirkende Substanzen 70

ARZNEIMITTEL – KRITISCH BETRACHTET

Fortschritt oder Ohnmacht?
Dexamphetamin zur Behandlung der Kokainabhängigkeit bei bereits
heroin- und methadonsubstituierten Patienten 78

NEUE ARZNEIMITTEL

Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®)
(frühe Nutzenbewertung, Neubewertung nach Ablauf der Befristung) 81

Saxagliptin (Onglyza®) und Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®)
(frühe Nutzenbewertung, Neubewertung nach Ablauf der Befristung) 85

UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN

Akute demyelinisierende Enzephalomyelitis (ADEM) nach Schutzimpfungen? 89

Leberversagen unter der Therapie mit direkten antiviralen Substanzen
bei chronischer Hepatitis C ? 93

Akutes Leber- und Nierenversagen unter der Behandlung mit Febuxostat 95

Gynäkomastie als unerwünschte Arzneimittelwirkung 98

Beim Impfen an die Bursa subacromialis denken! 100

„Aus der UAW-Datenbank“ 102

Akzidentelle Überdosierung von Colchicin mit Todesfolge 102

IN EIGENER SACHE

Zum Umgang mit Off-Label-Use in der Palliativmedizin 106

Fortbildungsveranstaltungen und Symposien der AkdÄ 2017 und 2018 107



Editorial

Mondpreise – oder was?

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

Editorials gibt es bei AVP nur bei besonderen Anlässen. Hintergrund sind dieses Mal die Diskussionen um überhöhte Arzneimittelpreise und die Finanzierbarkeit des Gesundheitssystems. AVP betrachtet den therapeutischen Stellenwert von Arzneimitteln und formuliert praxisrelevante Empfehlungen für die ärztliche Behandlungsentscheidung. Kostenaspekte spielten bisher bei AVP eine untergeordnete Rolle. Es scheint, dass dies Geschichte sein muss.

In dieser Ausgabe finden Sie einen Artikel zur Therapie der Hepatitis C. Diese hat sich in kurzer Zeit beträchtlich verbessert – zumindest aus Sicht der von dieser Diagnose betroffenen Menschen und ihrer behandelnden Ärzte. Auch die AkdÄ hat mit ihren Stellungnahmen dazu beigetragen, dass diesen Medikamenten vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Zusatznutzen zuerkannt wurde.

Unerfreulich dagegen ist die damit verbundene Kostenexplosion. Für das deutsche Gesundheitssystem werden demnächst für Hepatitis-C-Medikamente jährliche Ausgaben von fast zwei Milliarden Euro erwartet. Diese fast obszön erscheinenden Preise übersteigen bei Weitem alles bisher Dagewesene einer Arzneimittel-Neueinführung.

Der RNA-Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir wurde 2014 in den EU-Staaten zugelassen. Anfangs vertrieb der Hersteller Gilead die einzelne Tablette für 700 Euro, in den Vereinigten Staaten sogar noch deutlich teurer, weshalb sie den denkwürdigen Beinamen „Thousand Dollar Pill“ erhielt. Nach Verhandlungen mit den Krankenkassen wurde in Deutschland 2015 der Erstattungsbeitrag auf knapp 500 Euro pro Tablette gesenkt. Da aber Sofosbuvir meist mit anderen antiviralen Wirkstoffen kombiniert wird, belastet die dreimonatige Therapie die GKV weiterhin mit über 65.000 Euro.

Selbstverständlich ist Sofosbuvir von Gilead nicht das einzige neu eingeführte Arzneimittel mit nicht nachvollziehbarem Preis. In der Onkologie, bei Multipler Sklerose sowie bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen finden sich zahlreiche Präparate mit exorbitanten Preisen, in der Laienpresse gerne Mondpreise genannt. Mit fünf Milliarden Euro wurde 2015 ein Siebtel der gesamten GKV-Arzneimittelausgaben für Onkologika aufgewendet (1).

Gebetsmühlenartig führen die Pharmakonzerne als Begründung hohe Forschungs- und Entwicklungskosten (F&E) an. Meist unter Berufung auf Publikationen von DiMasi et al. von der Tufts University, der 2003 noch von 800 Millionen Dollar für ein neu entwickeltes Medikament ausging (2), in der Zwischenzeit aber schon bei 1,4 Milliarden Dollar angelangt ist (3).

Dass dies Unsinn ist, ist längst wissenschaftlich belegt:

- Steuerliche Abschreibungen für erfolglose F&E-Projekte werden nicht berücksichtigt.
- Marketingmaßnahmen wie Advisory Boards oder Satellitensymposien werden den Entwicklungskosten zugeschlagen.

Mühlbauer, B.

- Vorwiegend zur Absatzsteigerung angelegte Anwendungsbeobachtungen werden dem klinischen F&E-Budget zugerechnet.

Am Ende ist es nur ein Bruchteil der behaupteten Kosten, die für F&E tatsächlich aufgewendet werden (4). Wieviel es wirklich ist, weiß niemand, das ist die Crux.

Ohne Zweifel wünschen wir Ärztinnen und Ärzte uns eine gesunde, starke Arzneimittelindustrie, die durch sinnvolle und patientenrelevante Innovationen die therapeutischen Optionen stetig erweitert. Dafür einen fairen Preis zu bezahlen, wird die Versicherungsgemeinschaft bereit sein. Das setzt aber Transparenz voraus, nämlich was die Entwicklung eines neuen Medikaments wirklich gekostet hat.

Krankenkassen und die Gesundheitspolitik scheinen keine ausreichende Eindämmung zu erreichen. Somit hat nur die Ärzteschaft – durch ihr Verschreibungsverhalten – das Druckmittel in der Hand, die pharmazeutische Industrie zur geforderten Transparenz zu zwingen. Dies ist aber eine stumpfe Waffe, wenn es gar keine Alternativen gibt.

Auch der Versorgungsaspekt ist bedenklich. Aufgrund der Kosten ist in einigen Ländern wie z. B. der Schweiz der Einsatz von Sofosbuvir an Vorgaben wie bereits bestehende Zirrhose gebunden. Was Schweizer Patienten nach Indien treibt, wo die Dreimonatstherapie insgesamt 1000 Euro kostet (5). Nur eine neue, nachvollziehbare Preisgestaltung kann verhindern, dass auch bei uns solche Verhältnisse entstehen.

Ist die Arzneimittelindustrie nicht zu Änderungen bereit, wird sie es schwer haben, ihren längst am Boden liegenden Ruf zu verteidigen. Keine Industriesparte der Welt erreicht die märchenhaften Umsatzrenditen der Pharmaunternehmen, deren vier Beste es auf 40 bis über 60 Prozent gebracht haben (6). Den geneigten Leser wird es nicht überraschen, wer diese Rangliste anführt – richtig, es ist Gilead ...

Mit den besten Wünschen für eine kritische Lektüre dieser Ausgabe von AVP

Ihr Bernd Mühlbauer

Literatur

- 1 Ludwig WD, Schwabe U: Onkologika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2016; 583-619.
- 2 DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG: The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ* 2003; 22: 151-185.
- 3 DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW: Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *J Health Econ* 2016; 47: 20-33.
- 4 Light DW, Warburton R: Demythologizing the high costs of pharmaceutical research. *BioSocieties* 2011; 6: 34-50.
- 5 Gfrörer K, Kressbach M: Horrende Medi-Preise treiben kranke Schweizer nach Indien: <http://www.srf.ch/sendungen/kassensturz-espresso/themen/gesundheit/horrende-medi-preise-treiben-kranken-schweizer-nach-indien> (letzter Zugriff: 4. April 2017). Artikel vom 5. April 2016.
- 6 Umsatzrendite der Top 25 Pharmaunternehmen weltweit in den Jahren 2014 und 2015: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/471968/umfrage/umsatzrendite-fuehrender-pharmaunternehmen-weltweit/>. Letzter Zugriff: 4. April 2017.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer, Bremen
b.muehlbauer@pharmakologie-bremen.de

Therapie aktuell

Arzneimittelwechselwirkungen bei Polypharmakotherapie

Zusammenfassung

Arzneimittelinteraktionen bei Polypharmakotherapie sind häufig und können zu schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen führen. Es wird ein Überblick über Arzneimittelinteraktionen gegeben, wobei sowohl Hintergrund, Prinzipien und Mechanismen als auch klinische Auswirkungen von Arzneimittelwechselwirkungen dargestellt werden. Aufgeführt sind ausgewählte klinische Beispiele von Wechselwirkungen, die es zu beachten gilt.

Farker, K.

Abstract

Drug interactions in patients with multi-drug therapy are common. They can lead to serious adverse drug reactions. This article gives a general overview of interactions by discussing background, mechanism and clinical consequences. Examples of the most important drug interactions, which have to be taken into account, are summarised.

Hintergrund

Insbesondere ältere, chronisch kranke Patienten nehmen gegen ihre verschiedenen Beschwerden und Krankheiten eine Vielzahl von Medikamenten ein. Ursache hierfür ist die Multimorbidität, worunter man meist das Zusammentreffen von drei oder mehr chronischen Erkrankungen versteht. Aus der Multimorbidität resultiert häufig eine Polypharmazie, die üblicherweise als die gleichzeitige Verordnung von fünf oder mehr verschiedenen Arzneimitteln pro Tag definiert wird. Mehr als die Hälfte der über 70-Jährigen nimmt am Tag mindestens fünf verschiedene Arzneimittel ein (1;2). Die Multimedikation stellt im Allgemeinen einen Risikofaktor für unerwünschte Arzneimittelwechsel- und Nebenwirkungen dar, die zu Krankenhausaufnahmen und sogar Todesfällen führen können (3;4). Der demographische Wandel bedingt eine Zunahme der Multimorbidität und daraus resultierender Polypharmazie (5). Damit wächst die Gefahr für Arzneimittelwechselwirkungen. Diese können zu schweren unerwünschten Wirkungen oder auch zur Verminderung des therapeutischen Effektes einzelner Arzneimittel führen.

Die Wahrscheinlichkeit von Interaktionen wächst exponentiell mit der Anzahl der gleichzeitig eingenommenen Arzneimittel und steigt mit dem Alter sowie den Begleiterkrankungen der Patienten (6;7).

Arzneimittelwechselwirkungen

Wird im klinischen Alltag von Arzneimittelwechselwirkungen gesprochen, dann sind oft unerwünschte Wechselwirkungen gemeint, die eine häufige Ursache unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) sind. Andererseits kann man sich Arzneimittelinteraktionen aber auch therapeutisch zunutze machen. Wechselwirkungen werden beispielsweise bewusst bei Vergiftungen im Rahmen der Antidottherapien genutzt. So werden bei einer Morphinintoxikation durch Gabe von Naloxon die Wirkungen von Morphin aufgehoben

oder bei einer Glykosidintoxikation Antikörper-Fab-Fragmente zur Bindung und Umverteilung von Digitalisglykosiden eingesetzt. Solche Wechselwirkungen, ob zur Behandlung mit Antidota bei Intoxikationen oder zur Erhöhung der Effektivität von diversen Kombinationstherapien sind erwünscht und werden vielfach genutzt.

Als Arzneimittelwechselwirkung (Interaktion) wird eine Veränderung der Aktivität, der Verfügbarkeit oder des Effektes eines Arzneimittels durch die gleichzeitige Gabe eines anderen Arzneimittels bezeichnet. Arzneimittelwechselwirkungen können zur Wirkungsabschwächung bis zur Wirkungslosigkeit oder Wirkungsverstärkung bis zur Intoxikation führen. Sie können auf unterschiedliche Art und Weise entstehen. Prinzipiell kann man pharmakodynamische von pharmakokinetischen Arzneimittelinteraktionen unterscheiden. Davon zu trennen sind pharmazeutische Interaktionen (z. B. Inkompatibilitäten), die im Unterschied zu pharmakokinetischen und -dynamischen Interaktionen ex vivo auftreten.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen führen zu Änderungen konzentrationsabhängiger Wirkungen im Gegensatz zu pharmakodynamischen Interaktionen, die zu Wirkungsänderungen führen, ohne dass die Konzentration verändert wurde. Pharmakodynamische Interaktionen können auftreten, wenn Arzneimittel an einem Rezeptor, an einem Erfolgsorgan oder einem Regelkreis synergistisch oder antagonistisch wirken. Solche Interaktionen lassen sich aufgrund der bekannten Wirkungen der Arzneimittel oft gut abschätzen und werden auch therapeutisch bei Kombinations- oder Antidottherapien genutzt.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen können alle Ebenen der Pharmakokinetik (Liberation, Absorption, Verteilung und Plasmaeiweißbindung, Metabolismus, Exkretion, Arzneimitteltransport) betreffen. Wechselwirkungen auf der Ebene der Biotransformation sind häufig und können eine große klinische Relevanz haben. Hier kommt den Cytochrom-P450-Enzymen ein großer Stellenwert zu. Über eine Induktion oder Hemmung des Arzneimittelstoffwechsels kann es zu Änderungen des therapeutischen Effektes von Arzneimitteln oder unerwünschten Wirkungen kommen. CYP3A4 ist für Arzneimittelinteraktionen von besonders großer Bedeutung, da etwa die Hälfte der Arzneimittel (zum Beispiel Makrolidantibiotika, Kalziumkanalblocker, Statine [Simvastatin, Atorvastatin, Lovastatin], Antikoagulanzen, Immunsuppressiva, HIV-Protease-Inhibitoren etc.) darüber verstoffwechselt werden. Daneben sind aber auch insbesondere CYP2D6-, CYP2C8/9/19- und CYP1A2-Wechselwirkungen bei Interaktionen über Cytochrom-P450-Enzyme (beispielsweise bei Antidepressiva, Antipsychotika) zu beachten. Klassische CYP3A4-Induktoren sind Rifampicin, weniger ausgeprägt Rifabutin, Antiepileptika wie Phenobarbital, Carbamazepin und Phenytoin, Evavirenz sowie Johanniskraut. Insbesondere bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite kann es durch CYP-Induktion zu einem Wirkungsverlust mit schweren Folgen kommen. Organabstoßung durch Ciclosporin-Abfall oder Schwangerschaft durch Pillenversagen sind klinisch relevante Beispiele für Interaktionen mit Johanniskraut, vor dem zu warnen ist. Johanniskraut wird oft als Arzneimittel gar nicht wahrgenommen, da es frei verkäuflich ist und im Rahmen der Selbstmedikation häufig eingenommen wird (oft ohne Kenntnis des Arztes). Beispiele für eine Inhibition fremdstoffabbauender Enzyme in der Leber sind Azolantimykotika wie Itra-, Keto- und Posaconazol, Makrolidantibiotika wie Ery-, Clari- und Telithromycin oder Proteaseinhibitoren (CYP3A4-Hemmer). CYP3A4-Wechselwirkungen sind besonders ausgeprägt, da dieses Isoenzym ein sehr

breites Substratspektrum aufweist. Eine umfassende Übersicht zu Cytochrom-P450-Substraten, Inhibitoren und Induktoren ist zu finden unter: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table>. CYP3A4-Substrate, CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren sind teilweise mit denen des P-Glykoproteins (ABCB1) identisch. P-Glykoprotein ist ein bekannter ABC-Transporter (Effluxtransporter). So sind zum Beispiel Erhöhungen der Digitoxinkonzentration und damit Zunahme der Digitoxintoxizität durch ABCB1-Inhibitoren wie Amiodaron, Chinidin, Spironolacton oder Verapamil erklärbar.

Arzneimittel mit hohem Interaktionspotenzial und geringer therapeutischer Breite wie Antikoagulanzen, Herzglykoside, Antiarrhythmika, Immunsuppressiva, Antidiabetika, Statine oder Zytostatika beherbergen ein besonderes Risiko für schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Blutungen, Herzrhythmusstörungen, Nierenversagen, Hypoglykämien, Rhabdomyolysen oder Hämato- und Neurotoxizitäten. Tabelle 1 zeigt eine Auswahl verschiedener zu vermeidender Risiken durch Arzneimittelinteraktionen. Ausgewählt sind Beispiele von häufigen, klinisch relevanten Interaktionen, die es zu beachten gilt. Die Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Sie beinhaltet lediglich eine Auswahl häufiger und praktisch wichtiger Interaktionsprobleme.

Tabelle 1: Ausgewählte relevante Risiken aufgrund von Arzneimittelinteraktionen (nach (2;8-15))

Risiko	Arzneimittel 1		Arzneimittel 2
Blutung	NSAR	plus	orale Antikoagulanzen wie Phenprocoumon / Thrombozytenaggregationshemmer / Glukokortikoide / SSRI
	orale Antikoagulanzen wie Phenprocoumon	plus	NSAR / Thrombozytenaggregationshemmer / Amiodaron / Allopurinol / Cotrimoxazol / Makrolidantibiotika / Gyrasehemmer / Azolantimykotika / SSRI
Nierenfunktionsstörungen	NSAR	plus	Diuretika und/oder ACE-Hemmer / Sartane
Hyperkaliämie	ACE-Hemmer / Sartane	plus	Spironolacton / kaliumsparende Diuretika / Kaliumpräparate
Hypoglykämie	Sulfonylharnstoffe	plus	Antibiotika wie Cotrimoxazol / Clarithromycin / Azolantimykotika
Bradykardieverstärkung, verzögerte Reizleitung	Betablocker	plus	Verapamil / Diltiazem / Amiodaron / Digitalisglykoside
Hypotonie, Schock	PDE-5-Hemmer wie Sildenafil	plus	Nitrate / HIV-Proteasehemmer wie Ritonavir / Makrolidantibiotika / Azolantimykotika
Myopathie*	Simvastatin / Atorvastatin / Lovastatin	plus	Amiodaron / Makrolidantibiotika / Verapamil / Azolantimykotika
Hämatotoxizität	Azathioprin	plus	Allopurinol / Metamizol
Verstärkung anticholinergischer Wirkungen bis hin zum Delir	Atropin, Scopolamin / anticholinerge Parkinsonmittel wie Biperiden / urologische Parasympatholytika wie Oxybutynin	plus	anticholinerg wirkende TZA wie Amitriptylin / Neuroleptika wie Promethazin oder Haloperidol / Antihistaminika wie Diphenhydramin
Serotoninsyndrom	SSRI	plus	MAO-Hemmer / Triptane / Fentanyl / Linezolid / TZA
Intoxikationen	Lithium	plus	ACE-Hemmer / Sartane / Diuretika / NSAR wie Diclofenac / Ibuprofen
	Digoxin	plus	Amiodaron / Verapamil / Makrolidantibiotika

NSAR = nichtsteroidale Antirheumatika/Antiphlogistika; SSRI = selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; ACE-Hemmer = Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer; PDE-5-Hemmer = Phosphodiesterase-5-Hemmer; TZA = trizyklische Antidepressiva; MAO-Hemmer = Monoaminoxidase-Hemmer; *siehe auch: Farker K: Arzneimitteltherapiesicherheit: Myopathie-Risiko durch Statine. *Arzneiverordnung in der Praxis* (AVP) 2015; 42: 162-164.

Ca. 5,3 % (0,16–15,5 %) aller Krankenhausaufnahmen sind UAW-assoziiert (6). Höhere Prävalenzraten (ca. 11 %) werden bei älteren Patienten mit Multimorbidität und Multimedikation beschrieben (16;17). Oft werden diese medikamentös bedingten Hospitalisierungen durch Wechselwirkungen verursacht. Daten aus Deutschland zeigen 12,4 % stationäre Aufnahmen in Kliniken für Innere Medizin wegen Phenprocoumon-assoziiierter UAW, davon 85 % gastrointestinale Blutungen. Bei einem Drittel der Patienten waren Wechselwirkungen mit Thrombozytenaggregationshemmern und nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) der Grund dafür (18).

Neben den wechselwirkungsbedingten Blutungen sind Hyperkaliämien durch ACE-Hemmer plus Aldosteronantagonisten oder Kaliumpräparate, Nierenfunktionsstörungen durch NSAR plus ACE-Hemmer oder Myopathien durch Wechselwirkungen von Simvastatin/Atorvastatin plus CYP3A4-Inhibitoren ausgewählte Beispiele für häufig auftretende unerwünschte Arzneimittelwirkungen, denen pharmakokinetische oder pharmakodynamische Mechanismen zugrunde liegen und die dem praktisch tätigen Arzt bekannt sein sollten.

Hypertonie, Lipidstoffwechselstörungen, chronische Kreuzschmerzen, Diabetes mellitus, Arthrosen und KHK gehören zu den sechs höchstprävalenten chronischen Krankheiten bei multimorbiden, älteren Patienten (19). Hier zum Einsatz kommende Arzneimittel können ein voran beschriebenes Interaktionspotenzial beherbergen, das bei der täglichen Verordnung von Arzneimitteln zu beachten ist.

Darüber hinaus ist der Patient explizit über mögliche Interaktionsgefahren durch eine Selbstmedikation aufzuklären. Insbesondere auf Johanniskraut oder auch nicht verschreibungspflichtige Analgetika (NSAR) ist hinzuweisen. Auch sehr hohe Mengen von Grapefruitsaft (intestinale CYP3A4-Hemmung), hoher/chronischer Alkoholkonsum (CYP2E1-Induktion) und starkes Rauchen (CYP1A2-Induktion) können zu Wechselwirkungen mit Arzneimitteln führen.

Eine wichtige Informationsquelle für relevante Arzneimittelwechselwirkungen sind die Fachinformationen der Arzneimittelhersteller (www.fachinfo.de). Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl von Datenbanken und elektronischen Programmen zur Überprüfung von Arzneimittelwechselwirkungen, die frei oder kostenpflichtig für eine Interaktionsrecherche zugänglich sind. Diese können hilfreich sein und den Arzt unterstützen. Ein klinisch-pharmakologisches Grundwissen ersetzen sie jedoch nicht.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

Fazit für die Praxis

Multimorbidität und Polypharmazie stellen prinzipiell eine mögliche Gefahr für unerwünschte Arzneimittelwechselwirkungen dar, die teilweise vermeidbar sind. Kenntnisse über Prinzipien von pharmakodynamischen

und -kinetischen Interaktionen sind von besonderer Bedeutung. Ärzte sollten für ihre hauptsächlich verordneten Arzneimittel die wichtigsten und potenziell gefährlichen Interaktionen kennen und beachten.

Literatur

- 1 Knopf H, Grams G: Arzneimittelanwendung von Erwachsenen in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsbl 2013; 56: 868-877. (Zitate 2–19 siehe folgende Seite.)

PD Dr. med. habil. Katrin Farker, Jena
katrin.farker@med.uni-jena.de

- 2 Thürmann PA: Polypharmazie. Treiben Sie den Teufel nicht mit dem Beelzebub aus! *MMW Fortschr Med* 2014; 156 (10): 56-63.
- 3 Marengoni A, Pasina L, Concoreggi C et al.: Understanding adverse drug reactions in older adults through drug-drug interactions. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 843-846.
- 4 Dechanont S, Maphanta S, Butthum B, Kongkaew C: Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 489-497.
- 5 Nowossadeck E: Zahlen und Trends aus der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Demografische Alterung und Folgen für das Gesundheitswesen. *GBE kompakt* 2012; 2: 1-7.
- 6 Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM: Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1017-1025.
- 7 Nobili A, Pasina L, Tettamanti M et al.: Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34: 377-386.
- 8 American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel: American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 2227-2246.
- 9 Bergert FW, Braun M, Ehrenthal K et al.: Recommendations for Treating Adult and Geriatric Patients on Multimедication. *Int J Clin Pharmacol* 2014; 52 (S1): S1-S64.
- 10 Cascorbi I: Arzneimittelinteraktionen – Prinzipien, Beispiele und klinische Folgen. *Dtsch Arztl Int* 2012; 109: 546-556.
- 11 Bitter K, Schlender JF, Woltersdorf R: Arzneimittelinteraktionen im Alter. *Internist* 2016; 57: 728-734.
- 12 Hiemke C, Eckermann G: Kombinationstherapie/Polypharmazie – Interaktionen von Psychopharmaka. *Arzneimitteltherapie* 2014; 32: 361-370.
- 13 Weiler S, Kullak-Ublick GA, Jetter A: Klinisch relevante unerwünschte Arzneimittelinteraktionen. *Swiss Medical Forum* 2015; 15: 152-156.
- 14 Hafner V, Grün B, Markert C et al.: Arzneimittelinteraktionen. *PZ Prisma* 2014; 21: 109-116.
- 15 Klotz U: Mechanismen und klinische Bedeutung von Arzneimittelinteraktionen. *Kliniker* 2006; 35: 312-316.
- 16 Pham CB, Dickmann RL: Minimizing adverse drug events in older patients. *Am Fam Physician* 2007; 76: 1837-1844.
- 17 Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG: A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 2079-2086.
- 18 Schmiedl S, Rottenkolber M, Szymanski J et al.: Bleeding complications and liver injuries during phenprocoumon treatment – a multicentre prospective observational study in internal medicine departments. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 244-252.
- 19 van den Bussche H, Schäfer I, Koller D et al.: Multimorbidität in der älteren Bevölkerung – Teil 1: Prävalenz in der vertragsärztlichen Versorgung. *Z Allg Med* 2012; 88: 365-371.

Daptomycin (Cubicin®) – aktuelle Diskussion der Einsatzgebiete und Dosierung

Zusammenfassung

Das intravenös anzuwendende Antibiotikum Daptomycin ist wirksam gegen grampositive Bakterien (einschließlich MRSA und VRE) und seit 2006 zugelassen zur Therapie von komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen (cSSTI) und der rechtsseitigen infektiösen Endokarditis. Es besteht jedoch Unklarheit hinsichtlich der optimalen Dosierung. Studien weisen darauf hin, dass höhere Dosierungen als nach Fachinformation empfohlen hinsichtlich Wirksamkeit und Resistenzentwicklung vorteilhaft sein könnten. Andererseits besteht der Verdacht, dass der Einsatz von Off-label-Dosierungen mit einem erhöhten Risiko für dosisabhängige Nebenwirkungen an der Skelettmuskulatur einhergeht. Im Folgenden soll der aktuelle Stand zu diesem Thema zusammengefasst werden. Die Recherche wurde im Wesentlichen auf Übersichtsarbeiten und Empfehlungen aus Leitlinien beschränkt.

Abstract

The intravenous antibiotic daptomycin is effective against gram-positive bacteria (including MRSA and VRE) and is approved since 2006 for therapy of complicated skin and soft tissue infections (cSSTI) and right hearted infective endocarditis. The optimal dosage is not clear. Certain studies indicate that higher dosages as recommended in the package leaflet may be favorable regarding efficacy and microbial resistance. On the other hand, the use of higher than recommended dosages (off-label use dosages) might be linked to a higher risk for adverse events in skeletal muscles. The current discussion is summarised in the following article. Research was limited to review articles and guidelines.

Stammschulte, T.

Isner, C.

Kern, W. V.

Wirkpektrum und zugelassene Indikationen

Daptomycin ist ein halbsynthetisches Antibiotikum und der einzige zugelassene Vertreter aus der Wirkstoffklasse der zyklischen Lipopeptide. Es ist wirksam gegen grampositive Bakterien einschließlich Methicillin- und Vancomycin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA und VRSA), Vancomycin-resistenten *Enterococcus spp.* (VRE) sowie Penicillin-resistenten *Streptococcus spp.* (einschließlich Pneumokokken), *Corynebacterium spp.* und *Bacillus spp.* (1). Es hat auch in vitro Aktivität gegen bestimmte grampositive Anaerobier wie z. B. *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium perfringens* und sogar *Clostridium difficile*, es gibt aber keine nach EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) definierten minimalen Hemmkonzentrationen (MHK/MIC). Gegen gramnegative Bakterien ist es unwirksam.

Daptomycin ist zugelassen zur parenteralen Therapie Erwachsener mit komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen (cSSTI) ohne gleichzeitige *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie in einer Dosierung von 4 mg/kg Körpergewicht einmal alle 24 Stunden. Bei cSSTI mit gleichzeitiger *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie werden 6 mg/kg alle 24 Stunden gegeben. Diese Dosierung wird in der Fachinformation ebenfalls empfohlen für die Indikation bekannte oder vermutete rechtsseitige infektiöse Endokarditis aufgrund von *Staphylococcus aureus* (2).

Wirkmechanismus und pharmakologische Aspekte

Daptomycin wird aus dem Pilz *Streptomyces roseosporus* aus der Gattung der Actinomyceten als dessen Fermentationsprodukt gewonnen. Dieser Pilz wurde erstmals in einer Bodenprobe vom Berg Ararat in Ostanatolien entdeckt (3). Der Wirkmechanismus von Daptomycin ist noch nicht vollständig geklärt. Es verändert die Zellwandeigenschaften von Bakterien, indem es neue Ionenkanäle bildet (4). Das hydrophile Ende des Moleküls wird zunächst irreversibel in die Zellmembran der Bakterien eingebaut und es kommt zu einer kalziumabhängigen Polymerisierung. Kalium strömt durch die so entstandenen Kanäle aus der Zelle und es kommt zu einer raschen Depolarisation. Das Bakterium stirbt, ohne dass die Zellmembran vollständig zersetzt wird. Dadurch werden Bakterientoxine nicht im selben Maße freigesetzt wie bei anderen Antibiotika (5), was ein Vorteil z. B. hinsichtlich Vermeidung eines Toxic-Shock-Syndroms sein kann.

Aufgrund schlechter oraler Bioverfügbarkeit muss Daptomycin parenteral verabreicht werden (2). Die Dosierung erfolgt gewichtsadaptiert. Da Daptomycin größtenteils in unveränderter Form renal eliminiert wird, muss die Dosierung bei Nierenfunktionsstörungen angepasst werden. Die Ausscheidung erfolgt weitgehend unverändert über den Urin. Daptomycin ist ein konzentrationsabhängiges Antibiotikum, weshalb bei Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) sowie Hämodialyse das Dosierungsintervall auf 48 Stunden verlängert werden sollte. Das sehr geringe Verteilungsvolumen (0,1 l/kg) bei hoher Plasmaproteinbindung (92 %) spricht für eine geringe Anreicherung im Gewebe (6). Aufgrund der Interaktion mit Surfactant werden keine ausreichenden Konzentrationen in der Lunge erreicht, ebenso aber auch keine relevanten Spiegel in Liquor und Galle. Die Halbwertszeit von Daptomycin liegt bei 8 (bis 9) Stunden. Es wirkt stark bakterizid und die Konzentration verläuft bis zu einer Dosierung von 12 mg/kg einmal täglich linear zur Dosis (4) mit sehr geringer Akkumulationsgefahr (7). Daptomycin übt einen postantibiotischen Effekt aus, d. h. die antibakterielle Wirkung hält auch nach Absinken unter die MHK bzw. auf nicht mehr messbare Werte in der Umgebung des Erregers noch an. Es wird durch Surfactant abgebaut und ist daher bei Pneumonie unwirksam. Eine In-vivo-Wirksamkeit gegen Biofilmbildner konnte bisher nicht bewiesen werden, obwohl in vitro gezeigt werden konnte, dass Daptomycin gegen *Staphylococcus aureus* in der stationären Phase wirksam ist (8).

Historie

Daptomycin wurde 2006 in der EU zugelassen, die Substanz wird jedoch bereits seit den 1980er Jahren geprüft. Wohl aufgrund zu niedriger Dosierungen kam es nach ersten erfolgreichen Studien zu unerwartetem Therapieversagen bei Patienten mit Endokarditis und Bakteriämie. Andererseits traten Nebenwirkungen an der Skelettmuskulatur bei zweimal täglicher Gabe von 3 mg oder 4 mg Daptomycin/kg Körpergewicht auf (4;9). Der erste Patentinhaber stellte daraufhin die Untersuchungen ein und verkaufte die Rechte an der Substanz. In den 1990er Jahren führte die Resistenzzunahme bei grampositiven Erregern zur Wiederaufnahme der klinischen Entwicklung von Daptomycin. Es zeigte sich, dass bei einmal täglicher Gabe Nebenwirkungen an der Skelettmuskulatur seltener auftreten (3).

Behandlung mit hochdosiertem Daptomycin (Off-Label-Use)

Die antibakterielle Wirksamkeit von Daptomycin ist konzentrationsabhängig, während die Verträglichkeit im Hinblick auf die Skelettmuskulatur (Myopathie) vermutlich vorwiegend ein Problem persistierend erhöhter Talspiegel ist (Kumulationseffekte bei mehrfach täglicher Gabe). Die optimale Dosierung von Daptomycin bei schwerwiegenden Infektionen ist jedoch nicht endgültig geklärt. Auch existiert keine genaue Definition einer hohen Dosis von Daptomycin, in Studien hierzu wurden Dosierungen zwischen 6 und 12 mg/kg eingesetzt (5). Aufgrund der konzentrationsabhängigen bakteriziden Aktivität könnten höhere Dosierungen auch im Hinblick auf Resistenzentwicklungen günstiger sein (10).

Sowohl experimentelle als auch klinische Studien weisen darauf hin, dass bei einigen Krankheitsbildern und Erregern höhere als die zugelassenen Dosierungen notwendig sein können (5). So zeigte sich z. B. sowohl bei Daptomycin-empfindlichen als auch -unempfindlichen *Staphylococcus-aureus*-Stämmen eine bessere Wirksamkeit einer 10 mg/kg Dosis gegenüber der aktuell zugelassenen 6 mg/kg Dosis (11). Bei kritisch kranken Patienten kann zudem die Clearance von Daptomycin erhöht sein, sodass höhere Dosierungen eingesetzt werden müssen, um adäquate Wirkspiegel zu erreichen (12). In diesem Zusammenhang wurde z. B. vorgeschlagen, in den ersten 96 Stunden eine feste (nicht gewichtsadaptierte) hohe Dosis einzusetzen (12). In einer multizentrischen retrospektiven Beobachtungsstudie an 64 Patienten mit Endokarditis durch MRSA oder VRE zeigten sich klinische Erfolgsraten von über 85 % unter Daptomycin in einer Dosierung von 10 mg/kg (in einem Drittel der Fälle in Kombination mit anderen Antibiotika), ohne dass Behandlungen aufgrund von Kreatinkinase(CK)-Erhöhungen abgebrochen werden mussten (13). Ähnliche Ergebnisse ergaben sich aus einer Studie, in welcher eine höhere Daptomycin-Dosierung (Median 8,3 mg/kg) bei Schrittmacherinfektionen durch Staphylokokken eingesetzt wurde. Hierbei zeigte sich eine klinische Heilungsrate von 80 %, ohne dass die Therapie aufgrund von schweren Nebenwirkungen insbesondere Muskeltoxizität abgebrochen werden musste (14). Auch Daten aus der European Cubicin® Outcomes Registry (EU-CORE), einem herstellergesponserten multizentrischen, nichtinterventionellen Patientenregister, weisen darauf hin, dass Dosierungen > 6 mg/kg täglich effektiv und sicher sind (10).

Zu den hohen Dosierungen von Daptomycin sind bislang jedoch kaum Daten aus kontrollierten klinischen Studien verfügbar oder Studien wurden teilweise in nicht zugelassenen Indikationen durchgeführt (5). Trotzdem werden höhere als die zugelassenen Dosierungen auch in einer Reihe von Leitlinien empfohlen: So sieht z. B. die europäische Leitlinie zur Behandlung von infektiöser Endokarditis Daptomycin als alternative Therapieoption und empfiehlt eine hohe Dosierung (10 mg/kg einmal täglich) und die Kombination mit einem zweiten Antibiotikum, um die Aktivität zu verbessern und Resistenzbildung zu vermeiden (15). Gerade bei Infektionen mit *Enterococcus spp.* (einschließlich VRE) empfehlen bereits einige Experten aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung, der relativ hohen Daptomycin-MHK von *Enterococcus spp.* und der möglichen Resistenzentwicklung unter Therapie eine höhere Daptomycin-Dosierung (16).

Die von den Autoren dieses Artikels modifizierten aktuellen Empfehlungen einer französischen Gruppe zur Dosierung von Daptomycin in verschiedenen Situationen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Dosierungsvorschläge für Daptomycin bei verschiedenen Indikationen in Anlehnung an Senneville et al. (5)

In der mittleren Spalte sind klinische Situationen aufgeführt, in denen nach gültigen Leitlinien die Anwendung von Daptomycin in Betracht kommt. MHK = minimale Hemmkonzentration.

Indikation	Klinische Situation, in der Behandlung mit Daptomycin in Betracht kommt	Vorschlag für Dosierung von Daptomycin
komplizierte Haut- und Weichteilinfektion (cSSTI) durch Staphylokokken	Infektionen durch MRSA (Mittel der Wahl: Vancomycin) chirurgische Wundinfektionen bei hohem Risiko für MRSA (weitere Optionen: Vancomycin, Linezolid, Telavancin, Ceftarolin) bei nekrotisierenden Infektionen der Haut, Faszien oder Muskeln durch Streptokokken und Betalaktam-Allergie (weitere Optionen: Vancomycin, Linezolid (25))	6 mg/kg (einmal täglich)
Endokarditis, Bakteriämie einschließlich solcher durch intravasale Katheter und Implantatinfektionen	bei Endokarditis/Endoplastitis durch MSSA oder Koagulase-negative Staphylokokken, wenn Betalaktame nicht indiziert sind (Resistenz, Allergie, UAW) bei Endokarditis/Endoplastitis durch Methicillin-resistente Staphylokokken wenn Vancomycin nicht indiziert ist (Allergie, UAW) bei Endokarditis/Endoplastitis durch Vancomycin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i> (VRSA)	10–12 mg/kg wenn MHK unbekannt oder > 0,25 mg/l 6–10 mg/kg wenn MHK ≤ 0,25 mg/l
schwere Infektionen durch Enterokokken	Alternative zu Vancomycin bei Osteomyelitis oder Infektionen von Gelenkprothesen mit Ampicillin-resistenten Enterokokken (17;26) Alternative zu Linezolid bei Infektionen mit VRE	10–12 mg/kg und Kombination mit anderem Antibiotikum (vorzugsweise Gentamicin falls keine High Level Resistance (HLR) besteht)

Tabelle 2: Auflistung von Wirkstoffen, für die es eine Zulassung in der aufgeführten Indikation Endokarditis bzw. Knocheninfektionen gibt

Zulassung für Behandlung einer Endokarditis	Zulassung für Behandlung von Knocheninfektionen
Vancomycin	Vancomycin
Penicillin G	Penicillin G
Gentamicin	Gentamicin
Cefazolin	Cefazolin
Clindamycin	Clindamycin
Cefotaxim	Cefotaxim
Piperacillin	Ceftazidim
Fosfomycin	Ciprofloxacin
Metronidazol	Ofloxacin
Tobramycin	Piperacillin
Teicoplanin	Fosfomycin
Ceftriaxon	Metronidazol
Daptomycin	Tobramycin
	Teicoplanin
	Ceftriaxon

Daptomycin wird darüber hinaus (off-label) zur Behandlung von Knocheninfektionen und Infektionen von Knochen- und Gelenkimplantaten eingesetzt (17;18). Da Daptomycin keine sehr hohen Konzentrationen im Knochen erreicht, raten einige Experten, höhere Dosierungen (8–10 mg/kg) anzuwenden, um Resistenzen zu vermeiden. In Tabelle 2 ist dargestellt, welche Antibiotika in Deutschland für die Indikation Endokarditis bzw. die Indikation Knocheninfektionen zugelassen sind. Dass Daptomycin inzwischen häufig hochdosiert (off-label) angewendet wird, zeigen auch Studiendaten: In einer europäischen Untersuchung zur Behandlung von Patienten mit komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen durch MRSA erhielten 80 % der first-line mit Daptomycin behandelten Patienten eine Dosis, die höher war als die zugelassene (19). Auch Daten aus dem oben angesprochenen europäischen sowie dem internationalen CORE-Register zeigen einen zunehmenden Trend zum Einsatz hoher Dosierungen (20).

Sicherheitsaspekte von hochdosiertem Daptomycin

In frühen klinischen Studien wurde Daptomycin zweimal täglich verabreicht, hierunter zeigte sich jedoch bei einer Dosis von 4 mg/kg alle zwölf Stunden ein Signal für Nebenwirkungen am Skelettmuskel in Form von Muskelschmerzen und -schwäche mit rascher Erhöhung der CK im Serum (3;21). In späteren tierexperimentellen und klinischen Studien traten diese Nebenwirkungen unter einmal täglicher Gabe der Gesamtdosis seltener auf (22). Es besteht ein Zusammenhang zwischen der minimalen Serumkonzentration (C_{\min}) – also dem Tal Spiegel – von Daptomycin und dem Auftreten von CK-Erhöhungen. Dies wird darauf zurückgeführt, dass bei längeren Phasen mit niedrigen Daptomycin-Serumspiegeln Reparaturmechanismen an geschädigten Muskelfasern greifen können (21). Obwohl demnach das Risiko von CK-Erhöhungen (als Marker für Schäden am Skelettmuskel) mit höherer Daptomycin-Dosis ansteigen müsste, lässt sich dieser Zusammenhang in Studien an Patienten nicht durchgängig nachweisen (5). Jedoch ist zu bedenken, dass die Sicherheit von Daptomycin in hohen Dosierungen bislang nur in kleinen oder retrospektiven Studien untersucht wurde.

Die Empfehlungen aus der Fachinformation zu Kontrollen der CK im Serum bei Anwendung der zugelassenen Dosierungen von Daptomycin sind in Tabelle 3 aufgeführt. Verbindliche Empfehlungen zu Kontrollintervallen bei Dosierungen über 6 mg/kg existieren

Tabelle 3: Empfehlungen zu Kontrollen der Kreatinkinase (CK) im Serum laut Fachinformation

Patienten	Messung der CK-Werte
alle Patienten	zu Behandlungsbeginn und anschließend mindestens einmal wöchentlich
Patienten mit erhöhtem Myopathie-Risiko (Nierensuffizienz, Komedikation mit anderen Medikamenten mit Myopathie-Risiko wie z. B. Statine, Ciclosporin)	zu Behandlungsbeginn und anschließend alle zwei bis drei Tage
Patienten mit CK-Ausgangswerten oberhalb des Fünffachen der oberen Normgrenze	zu Behandlungsbeginn und anschließend häufiger als einmal pro Woche
Patienten, bei denen es zu Muskelschmerzen, Muskelempfindlichkeit, Muskelschwäche oder Muskelkrämpfen unklarer Genese kommt	alle zwei Tage, Daptomycin absetzen bei $CPK > \text{Fünffache}$ der oberen Normgrenze

nicht. Hinsichtlich des möglicherweise erhöhten Risikos für Nebenwirkungen an der Skelettmuskulatur ist eine Messung zu Behandlungsbeginn und anschließend alle zwei bis drei Tage empfehlenswert, analog zu anderen Patienten mit erhöhtem Myopathie-Risiko.

Ein weiteres Sicherheitsproblem im Zusammenhang mit Daptomycin ist die eosinophile Pneumonie (EP). Hierzu wurde 2011 ein Rote-Hand-Brief versendet (23). Es handelt sich dabei um eine eosinophile Infiltration der Lunge, deren Schweregrad sehr variabel ist: von nahezu asymptomatischen Infiltrationen bis zum respiratorischen Versagen mit der Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung (24). Die EP präsentiert sich häufig als fieberhaftes Krankheitsbild mit nicht produktivem Husten und Luftnot. Diagnostische Befunde beinhalten erhöhte Eosinophilenzahlen in der bronchoalveolären Lavage-Flüssigkeit zusammen mit diffusen Infiltraten im Röntgenthorax. Wenn die periphere Eosinophilenzahl bei gleichzeitigem Vorhandensein von Lungeninfiltraten erhöht ist, besteht Verdacht auf eine EP. Es sind jedoch auch Fälle von EP mit normalen peripheren Eosinophilenzahlen beschrieben worden. Bei einer medikamenteninduzierten EP führt das Absetzen des auslösenden Mittels und gleichzeitige Behandlung mit Glukokortikoiden häufig zu einer raschen Besserung.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von T. Stammschulte und von C. Isner verneint.

W.V. Kern hat Zuwendungen für Forschungszwecke durch BMS, Gilead, Janssen, MSD, Pfizer, ViiV sowie Vergütungen für Gutachter-tätigkeit von Roche und Stiftung Warentest erhalten.

Die Autoren danken den Mitarbeitern des Fachgebietes 32 beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) für die Recherchen zu zugelassenen Antibiotika in verschiedenen Indikationen.

Fazit für die Praxis

Daten aus experimentellen Untersuchungen und Studien an Patienten sprechen dafür, dass in einigen Indikationen die hochdosierte Gabe von Daptomycin (> 6 mg/kg) den zugelassenen, niedrigeren Dosierungen hinsichtlich Wirksamkeit und Resistenzentwicklungen überlegen ist. Zu diesen Indikationen zählen Endokarditis, Bakteriämie (einschließlich solcher durch intravasale Katheter) und Situationen, in denen Daptomycin zur Behandlung von Enterokokken eingesetzt wird oder (off-label) bei Knocheninfektionen und Infektionen von Knochen- und Gelenkimplantaten.

Ob unter höheren Dosierungen das bekannte Risiko für Nebenwirkungen an der Skelettmuskulatur deutlich ansteigt, lässt sich anhand der bislang vorliegenden Studien nicht abschließend klären. Vor allem bei Anwendung höherer Dosierungen sowie bei einer Therapiedauer von mehr als sieben bis zehn Tagen ist daher die Überwachung durch Kontrolle der Kreatinkinase von Bedeutung. Weitere kontrollierte Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von hochdosiertem Daptomycin sind erforderlich. Ggf. ist eine Anpassung der Zulassung anzustreben, damit die Behandlung mit Daptomycin nicht im Rahmen eines Off-Label-Use erfolgen muss.

Literatur

- Hawkey PM: Pre-clinical experience with daptomycin. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62 Suppl 3: iii7-14.
- Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Cubicin®". Stand: November 2015.
- Eisenstein BI, Oleson FB, Jr., Baltz RH: Daptomycin: from the mountain to the clinic, with essential help from Francis Tally, MD. *Clin Infect Dis* 2010; 50 Suppl 1: S10-S15.
- Sauermaier R, Rothenburger M, Graninger W, Joukhardar C: Daptomycin: a review 4 years after first approval. *Pharmacology* 2008; 81: 79-91.
- Senneville E, Caillon J, Calvet B, Jehl F: Towards a definition of daptomycin optimal dose: Lessons learned from experimental and clinical data. *Int J Antimicrob Agents* 2016; 47: 12-19.
- Estes KS, Derendorf H: Comparison of the pharmacokinetic properties of vancomycin, linezolid, tigecyclin, and daptomycin. *Eur J Med Res* 2010; 15: 533-543.
(Zitate 7–25 siehe folgende Seite.)

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

Dr. med. Caroline Isner, Berlin
caroline.isner@charite.de

Prof. Dr. Winfried V. Kern, Freiburg
winfried.kern@uniklinik-freiburg.de

- 7 Benvenuto M, Benziger DP, Yankelev S, Vigliani G: Pharmacokinetics and tolerability of daptomycin at doses up to 12 milligrams per kilogram of body weight once daily in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3245-3249.
- 8 Mascio CT, Alder JD, Silverman JA: Bactericidal action of daptomycin against stationary-phase and nondividing *Staphylococcus aureus* cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 4255-4260.
- 9 Tally FP, Zeckel M, Wasilewski MM et al.: Daptomycin: a novel agent for Gram-positive infections. *Expert Opin Investig Drugs* 1999; 8: 1223-1238.
- 10 Seaton RA, Menichetti F, Dalekos G et al.: Evaluation of Effectiveness and Safety of High-Dose Daptomycin: Results from Patients Included in the European Cubicin ((R)) Outcomes Registry and Experience. *Adv Ther* 2015; 32: 1192-1205.
- 11 Rose WE, Leonard SN, Rybak MJ: Evaluation of daptomycin pharmacodynamics and resistance at various dosage regimens against *Staphylococcus aureus* isolates with reduced susceptibilities to daptomycin in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 3061-3067.
- 12 Falcone M, Russo A, Venditti M et al.: Considerations for higher doses of daptomycin in critically ill patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1568-1576.
- 13 Kullar R, Casapao AM, Davis SL et al.: A multicentre evaluation of the effectiveness and safety of high-dose daptomycin for the treatment of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 2921-2926.
- 14 Durante-Mangoni E, Casillo R, Bernardo M et al.: High-dose daptomycin for cardiac implantable electronic device-related infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 347-354.
- 15 Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ et al.: 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015; 36: 3075-3128.
- 16 Arias CA, Murray BE: Emergence and management of drug-resistant enterococcal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008; 6: 637-655.
- 17 Malizos K, Sarma J, Seaton RA et al.: Daptomycin for the treatment of osteomyelitis and orthopaedic device infections: real-world clinical experience from a European registry. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35: 111-118.
- 18 Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ et al.: 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. *Clin Infect Dis* 2015; 61: e26-e46.
- 19 Lawson W, Nathwani D, Eckmann C et al.: Weight-based antibiotic dosing in a real-world European study of complicated skin and soft-tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21 Suppl 2: S40-S46.
- 20 Seaton RA, Gonzalez-Ruiz A, Cleveland KO et al.: Real-world daptomycin use across wide geographical regions: results from a pooled analysis of CORE and EU-CORE. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016; 15: 18.
- 21 EMA: Cubicin® (Daptomycin): European Public Assessment Report – Scientific Discussion: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000637/WC500036046.pdf. Stand: 11 August 2006. Zuletzt geprüft: 20. Mai 2016.
- 22 Bhavnani SM, Rubino CM, Ambrose PG, Drusano GL: Daptomycin exposure and the probability of elevations in the creatine phosphokinase level: data from a randomized trial of patients with bacteremia and endocarditis. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1568-1574.
- 23 Novartis Pharma GmbH: Wichtige Sicherheitsinformation zum Zusammenhang von Daptomycin (Cubicin®) und eosinophiler Pneumonie. Rote-Hand-Brief vom 21. Januar 2011.
- 24 Kim PW, Sorbello AF, Wassel RT et al.: Eosinophilic pneumonia in patients treated with daptomycin: review of the literature and US FDA adverse event reporting system reports. *Drug Saf* 2012; 35: 447-457.
- 25 Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF et al.: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014; 59: e10-e52.
- 26 Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR et al.: Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2013; 56: e1-e25.

Chronische Hepatitis C: Umwälzungen in der Therapie durch direkt antiviral wirkende Substanzen

Zusammenfassung

Etwa 300.000 Menschen sind in Deutschland von einer chronischen Hepatitis C betroffen, aus der sich soziale Deprivation, Fatigue-Syndrom, extrahepatische Manifestation, Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom entwickeln. Daher wird bei jedem Betroffenen grundsätzlich die Indikation zur Therapie gesehen. Die bisherigen interferonbasierten Behandlungsprotokolle waren aufgrund der Abhängigkeit der Wirksamkeit von Genotyp, Ausprägung des Leberumbaus, Begleiterkrankungen und den zahlreichen Nebenwirkungen der Therapie nur in einem kleineren Anteil der Patienten anwendbar. Im Gegensatz dazu bietet die aktuelle, interferonfreie Kombinationsbehandlung mit direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) eine Heilungswahrscheinlichkeit von deutlich über 90 %. Rückfälle sind selten. Die Therapie wird gut vertragen. Trotzdem muss festgestellt werden, dass unsere Kenntnisse bezüglich unerwünschter Arzneimittelwirkungen aufgrund der Zahl der bisher Behandelten noch eingeschränkt sind. Die Auswahl der richtigen Kombination aus DAA und die Kosten erfordern die Therapieführung durch einen spezialisierten Arzt. Eine gesamtgesellschaftliche Betrachtung der Kosten-Nutzen-Analyse dieser sehr teuren Therapie ist nicht Gegenstand dieser Publikation.

Abstract

About 300,000 people in Germany suffer from chronic hepatitis C form. Patients are at risk for social deprivation, fatigue syndrome, extrahepatic manifestations, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Hence, the indication for treatment is seen with every affected person. The effectiveness of the former interferon-based protocols depends of the effectiveness on the genotype, grade of histologic liver changes, accompanying illnesses and the numerous side effects of the therapy. So only a smaller portion of the patients could be treated with success. By contrast, the actual interferon-free combination treatment with direct acting antiviral substances (DAA) offers healing rates clearly above 90 %. Relapses are rare. The therapy is well tolerated. Nevertheless, our knowledge regarding side effects is still limited due to the limited number of treated patients. For the choice of an optimal combination of DAAs and because of the costs of therapy, guidance of treatment should be done by a specified doctor. The whole social consideration of the cost-benefit analysis of this very expensive therapy is not an object of this publication.

Rosien, U.
Frederking, D.
Grandt, D.

Epidemiologie und Ätiologie

Ca. 3 % der Weltbevölkerung sind mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert. Schätzungen für Deutschland belaufen sich auf ca. 300.000 chronisch HCV-Infizierte. In den Industrieländern der westlichen Hemisphäre ist das HCV eine wesentliche Ursache einer chronischen Hepatitis, einer Leberzirrhose und des hepatozellulären Karzinoms. Diese Folgeerkrankungen der chronischen HCV-Infektion, deren Häufigkeitspeak erst in den nächsten 10–15 Jahren erwartet wird, sind eine der Hauptindikationen für eine Lebertransplantation.

Das Hepatitis-C-Virus ist ein RNA-Flavivirus. Es werden sechs Genotypen und 80 Subtypen unterschieden, deren Häufigkeit regional deutlich variiert. In Deutschland findet man überwiegend den Genotyp 1 mit knapp 80 %. Die verbleibenden 20 % verteilen sich überwiegend auf Genotyp 2 und 3, seltener Genotyp 4. Die Genotypen 5 und 6 sind mit

unter einem Prozent in Deutschland zahlenmäßig nicht von Bedeutung. Die Übertragung des Virus erfolgt parenteral oder sexuell. Risikofaktoren sind (intravenöser) Drogenabusus und hygienische medizinische Prozeduren (zum Beispiel bei Piercing oder Tattoos). Der sexuelle Transmissionsweg ist im Wesentlichen nur bei Männern, die Sex mit Männern haben, quantitativ von Bedeutung. Bei einem relevanten Anteil der Erkrankten lässt sich kein typischer Übertragungsweg eruieren (10–50 %).

Klinik und Verlauf

Leistungsminderung und körperliche Abgeschlagenheit (Fatigue) sind die häufigsten Symptome bei der chronischen Hepatitis C; meist verläuft die Erkrankung jedoch über Jahre asymptomatisch. Aber auch bei asymptomatischem Verlauf und/oder normalen Transaminasen ist ein Fortschreiten der Erkrankung bis zur Zirrhose möglich. Die chronische Hepatitis-C-Infektion kann eine Reihe extrahepatischer Manifestationen zeigen (zum Beispiel vaskulitische Purpura, gemischte Kryoglobulinämie, membranproliferative Glomerulonephritis, Gelenksbeschwerden).

Drei Viertel der akuten Hepatitis-C-Infektionen verlaufen asymptomatisch und werden daher selten diagnostiziert. 60–85 % aller Patienten mit einer akuten Infektion entwickeln eine chronische Hepatitis C. Etwa ein Drittel der chronischen Infektionen verläuft ohne histologische Leberveränderungen, ein Drittel zeigt einen langsam progredienten Verlauf mit einer Zirrhoseentwicklung nach ca. 30 Jahren und ein Drittel zeigt eine raschere Progredienz mit Ausbildung einer Zirrhose innerhalb von zehn Jahren. In dieser Gruppe finden sich insbesondere Patienten mit zusätzlichen hepatotoxischen Noxen wie Alkohol oder einer HBV-Koinfektion, signifikant gehäuft aber auch Personen jenseits des 40. Lebensjahres, Männer, immunsupprimierte Patienten, Patienten mit Adipositas bzw. Insulinresistenz und solche, die sich durch Blutprodukte infiziert haben. Bei den Personen mit HCV-induzierter Zirrhose erleben innerhalb von zehn Jahren ca. ein Drittel eine Dekompensation und pro Jahr entwickeln 1–5 % ein hepatozelluläres Karzinom.

Diagnose

Die Diagnose einer HCV-Infektion wird durch den Nachweis von Antikörpern mittels ELISA und von Virus-RNA mit PCR geführt. Die Bestimmung des Genotyps vor Therapiebeginn ist Standard. Dagegen ist die Quantifizierung der Viruslast durch die neuen Therapieoptionen vor Einleitung einer Behandlung nur noch in definierten Situationen notwendig. Eine Leberhistologie ist für die Diagnose und die Indikationsstellung zur Therapie nicht mehr erforderlich, hat aber Implikationen für die Medikamentenauswahl und die Therapiedauer, sofern histologisch eine Zirrhose bereits vorliegt. Durch eine Elastographie können die Patienten zur Biopsie selektioniert werden, bei denen mit fortgeschrittenen morphologischen Veränderungen zu rechnen ist.

Therapieindikation und Zielsetzung der Behandlung

Die chronische Hepatitis C ist aufgrund der oben beschriebenen assoziierten Morbidität und Mortalität eine grundsätzlich behandlungsbedürftige Erkrankung. In jedem Einzelfall sollte unter Berücksichtigung von Nutzen, Risiken und Kontraindikationen die Indikation

für eine antivirale Therapie geprüft und diese dann auch durchgeführt werden. Die Vermeidung der Entwicklung einer Zirrhose und eines hepatozellulären Karzinoms und die Senkung damit verbundener Mortalität sind die eigentlichen Endpunkte der Behandlung (wobei eine mögliche soziale Deprivation infolge des chronischen Virusinfekts für die Betroffenen ebenfalls sehr relevant ist). Aufgrund der teilweise Jahrzehnte messenden Latenz sind diese Parameter aber im klinischen Alltag nicht als Messpunkte für einen Therapieerfolg geeignet. Surrogatparameter für eine erfolgreiche Therapie ist eine negative Virus-PCR zwölf Wochen nach Therapieende (Sustained Viral Response nach 12 Wochen = SVR12). Langzeitstudien bestätigen, dass diese SVR12 mit signifikant verminderter Progression einer Fibrose und Mortalität verknüpft ist.

Interferonbasierte Therapie in der Vergangenheit

Zu Beginn des neuen Jahrtausends wurde mit der Einführung einer interferonbasierten Therapie (in Kombination mit Ribavirin) erstmals eine Heilung der chronischen Hepatitis C möglich. Etwa die Hälfte der Patienten mit chronischer Hepatitis C mit Genotyp 1 konnten durch diese Kombination eine Heilung erwarten. Über 95 % der Patienten mussten jedoch mit beeinträchtigenden und relevanten Nebenwirkungen der teilweise über ein Jahr geführten Therapie rechnen. Diese reichten von grippalen Symptomen, autoimmunen Phänomenen mit z. B. Entwicklung einer Hypothyreose bis zur Entwicklung einer Depression. Die Abbruchrate einer interferonbasierten Therapie liegt bei ca. 15 %. Ribavirin erfordert eine konsequente Kontrazeption bis sechs Monate nach Therapie und verursacht bei jedem dritten Behandelten eine Anämie. 2012 wurden mit Telaprevir und Boceprevir die ersten Proteaseinhibitoren in die Behandlung eingeführt. Je nach Genotyp konnten hierdurch bis 75 % der Behandelten geheilt werden, allerdings mit einem sehr strikt einzuhaltenden und immer noch durch erhebliche Nebenwirkungen beeinträchtigten Behandlungsregime.

Aktuelle, interferonfreie Therapie

Die Einführung einer interferonfreien Behandlung der chronischen Hepatitis C mit direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln (directly acting antivirals, DAA) hat die Therapie der chronischen Hepatitis C seit Mitte 2015 grundlegend verändert: Interferonfreie Behandlungsregime haben deutlich weniger Nebenwirkungen und erreichen bei deutlich mehr Patienten eine SVR – und dies bei kürzerer Behandlungsdauer. Zudem können viele Patienten, bei denen Kontraindikationen gegen die Behandlung mit Interferon früher eine Behandlung unmöglich gemacht hätten, heute interferonfrei und erfolgreich mit DAA behandelt werden.

Die mit Nebenwirkungen belasteten und weniger effektiven interferonbasierten Behandlungsregime werden in den aktuellen Leitlinien nicht mehr empfohlen, sind obsolet und werden nicht mehr eingesetzt.

Die neuen DAA werden anhand ihres Angriffspunktes am Virus unterteilt in Proteaseinhibitoren (zum Beispiel Simeprevir, Paritaprevir/Ritonavir), NS5A-Inhibitoren (z. B. Daclatasvir, Ombitasvir, Velpatasvir), nichtnukleosidische Polymeraseinhibitoren (NNPI; z. B. Dasabuvir) und nukleosidische Polymerase(BS5B)-Inhibitoren (z. B. Sofosbuvir) (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Dosierung der oralen antiviralen Substanzen bei Hepatitis C

Wirkstoff / Handelsname	Dosis / Tag
Daclatasvir (Daklinza®)	60 mg p.o.
Dasabuvir (Exviera®)	250 mg 2 mal täglich
Elbasvir/Grazoprevir (Zepatir®)	50 mg/100 mg 1 mal täglich
Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®)	90 mg/400 mg in der Kombination p.o.
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®)	12,5 mg/75 mg/50 mg p.o.
Ribavirin (nur in Kombination!)	1000–1200 mg p.o., gewichtsadaptiert (<, ≥ 75 kg), Cave: Adaptation an Nierenfunktion
Simeprevir (Olysio®)	150 mg p.o.
Sofosbuvir (Sovaldi®)	400 mg p.o.
Velpatasvir/ Sofosbuvir (Epclusa®)	100 mg/400 mg 1 mal täglich

Tabelle 2: Spezifika direkt antiviral wirkender Substanzen

Wirkstoff	Nebenwirkungen	Interaktionen	Kontraindikation	Labor
Daclatasvir	Cephalgien, Übelkeit, Müdigkeit	Substrat von CYP-450-3A4 und p-Glykoprotein	keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz erforderlich	
Dasabuvir		siehe Paritaprevir/Ombitasvir, nur in Kombination erhältlich		
Ledipasvir	Müdigkeit, Cephalgien	ggf. Modulation der intestinalen Resorption anderer Medikamente	da nur in Kombination mit Sofosbuvir erhältlich: Kontraindikation bei GFR < 30 ml/min	keine relevanten Veränderungen bzw. Veränderungen durch Kombination mit Sofosbuvir
Paritaprevir + Ombitasvir	Pruritus, Übelkeit, Erschöpfung insbesondere bei zusätzlicher Gabe von Ribavirin	zahlreiche Interaktionen in verschiedenen Cytochromsystemen, Dosisanpassungen erforderlich!		auch bei schwerer Niereninsuffizienz und Dialyse anwendbar (GFR ≤ 15 ml/min)
Simeprevir	Photosensitivität	CYP3A4-Substrat, Inhibitor des intestinalen CYP3A, des OATP1B1/2 und des P-Glykoprotein-Transporters	schwere Niereninsuffizienz, eGFR < 30 ml/min	transiente Erhöhung des indirekten Bilirubin
Sofosbuvir	leichte Cephalgien	Substrat von p-Glykoprotein, Analeptika, Antikonvulsiva, Tuberkulostatika	schwere Niereninsuffizienz mit eGFR < 30 ml/min	ggf. Erhöhung von CK, Lipase, Amylase
Ribavirin	Pruritus, Schlaflosigkeit, Reizhusten, Hautreaktionen (Rash), Photosensitivität, teratogen		eGFR < 50 ml/min (bei Dialyse oder GFR < 30 ml/min Ribavirindosis 200 mg alle 2 Tage; entspr. 600 mg/Woche), Hb < 8,5 g/dl	Anämie, ggf. Hyperbilirubinämie
Velpatasvir	Cephalgien, Übelkeit, Erschöpfung	Substrat von CYP 450 und p-Glykoprotein	da nur in Kombination mit Sofosbuvir erhältlich: Kontraindikation bei GFR < 30 ml/min	Veränderungen durch Kombination mit Sofosbuvir

Arzneimittelwechselwirkungen sind bei allen DAA zu beachten, dies gilt insbesondere für die Proteaseinhibitoren (siehe Tabelle 2). Neben den Fachinformationen finden sich aktuelle Hinweise hierzu unter www.hep-druginteractions.org (Universitätsklinik Liverpool). Keine der Substanzen hat eine Zulassung in der Schwangerschaft, sodass eine strenge Kontrazeption indiziert ist (wie bereits erwähnt, bei Ribavirin sechs Monate über das The-

rapierende hinaus). Es gibt Einzelfallberichte über eine Reaktivierung einer chronischen Hepatitis B unter der Therapie der Hepatitis C mit DAA sowie Hinweise, ebenfalls aus Einzelfällen, dass es nach erfolgreicher Hepatitis-C-Therapie durch den Wegfall der Stimulation des Immunsystems infolge des chronischen Infektes zu einem beschleunigten Progress bereits manifester (mikroskopischer) hepatozellulärer Karzinome kommen kann.

Die Auswahl und Dauer der Therapie mit DAA ohne oder in Kombination mit Ribavirin wird im Wesentlichen durch den Genotyp des HCV bestimmt, wobei bei dem HCV-Genotyp 1 auch der Subtyp (GT1a und GT1b) einen Einfluss auf die Erfolgswahrscheinlichkeit und Auswahl der Therapie hat. Für einzelne Therapieschemata und Patientengruppen ist zudem das Vorliegen und das Child-Pugh-Stadium einer Leberzirrhose zu beachten, die Vorbehandlung mit interferonbasierter oder interferonfreier DAA-Therapie, die Ausgangsviruslast (als Determinante der empfohlenen Therapiedauer) und die Möglichkeit einer DAA-Resistenz des HCV. Auch das Vorliegen einer Niereninsuffizienz ist bei der Therapieauswahl zu berücksichtigen wie auch das Risiko von Medikamenteninteraktionen zwischen DAA und weiteren bereits verordneten Arzneimitteln.

Die Therapie der chronischen Hepatitis C (CHC) ist damit wesentlich erfolgreicher und verträglicher geworden, die Entscheidung über das für den jeweiligen Patienten bestmögliche Therapieregime ist aber auch deutlich komplexer.

Behandlungsoptionen der CHC bei Genotyp 1

Der Genotyp 1 ist der in Deutschland am häufigsten auftretende Genotyp des HCV. Für seine Behandlung stehen zugelassene DAA-Kombinationsschemata zur Verfügung. Bei einigen Therapieschemata ist der Subtyp des HCV (GT1a oder GT1b) und für bestimmte Patientengruppen das Vorbestehen einer resistenzassoziierten Virusvariante (RAV) zu berücksichtigen.

Sofosbuvir + Velpatasvir (SVR12: 98 %)

Die Behandlung erfolgt über zwölf Wochen, auch bei Zustand nach Lebertransplantation. Bei dekompensierter Leberzirrhose ab Stadium Child B wird zusätzlich mit *Ribavirin* therapiert.

Simeprevir + Sofosbuvir (SVR12: 79–97 %)

Die Behandlung erfolgt über zwölf Wochen (Optimist-1- und -2-Studie). Die Therapieergebnisse sind bei Patienten mit Zirrhose schlechter (SVR12: 79–88 %) als bei Patienten ohne Zirrhose. Bei GT1a ist das Vorliegen von RAV zu berücksichtigen: Bei Patienten mit Q80K-Mutation wird eine SVR nur bei 74 % der Patienten erreicht.

Sofosbuvir + Ledipasvir (SVR12: 97–99 %)

Behandelt wird über zwölf Wochen bei Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose, bei dekompensierter Zirrhose in Kombination mit *Ribavirin*. Der Subtyp des HCV hat keinen Einfluss auf die SVR-Wahrscheinlichkeit und das Therapieregime.

Eine Kombination mit *Ribavirin* wird auch für therapieerfahrene Patienten mit kompensierter Zirrhose empfohlen (SVR12: 96 %), da die SVR12 ansonsten nur 90 % beträgt. Alternativ kann eine 24-wöchige Sofosbuvir + Ledipasvir-Therapie bei vorbehandelten Patienten mit Zirrhose erfolgen (SVR12: 98–100 %).

Eine Therapieverkürzung auf acht Wochen ist bei weiblichem Geschlecht und bei Patienten ohne Zirrhose mit einer Ausgangsviruslast unter 6 Millionen IU/ml möglich. Bei IL28B-CC-Genotyp ist in der Kombination mit *Ribavirin* eine Therapieverkürzung auf acht Wochen möglich.

Paritaprevir/Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir +/- Ribavirin (SVR12: 95–97 %)

Das Behandlungsregime ist vom Subtyp des HCV abhängig: Beim GT1b erfolgt die Behandlung ohne, beim GT1a immer in Kombination mit *Ribavirin*. Beim GT1b wird mit zwölfwöchiger Therapie unabhängig vom Vorliegen einer kompensierten Zirrhose eine SVR12 von 100 % beschrieben. Beim GT1a werden in Kombination mit *Ribavirin* SVR12-Raten von 96–99 % beschrieben. Eine Therapieverlängerung auf 24 Wochen bei negativen Prädiktoren für den Therapieerfolg wird empfohlen. Eine dekompenzierte Leberzirrhose stellt eine Kontraindikation dar.

Daclatasvir + Sofosbuvir (SVR12: 94–98 %)

Patienten ohne Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert. Nach Lebertransplantation und bei Leberzirrhose erfolgt eine Kombination mit *Ribavirin*, in Abhängigkeit vom Zirrhosestadium über 12 bzw. 24 Wochen (bei Leberzirrhose im Stadium Child A/B ist auch eine Therapie ohne *Ribavirin* über 24 Wochen möglich).

Elbasvir + Grazoprevir (SVR12: 92–100 %)

Die Therapie erfolgt über zwölf Wochen. Schlechtere SVR12-Raten werden für Patienten mit GT1a und RAV beobachtet. Bei diesen Patienten ist eine Kombination mit *Ribavirin* möglich.

Behandlungsoptionen der CHC bei Genotyp 2

Sofosbuvir + Velpatasvir (SVR12: 99–100 %)

Die Behandlung erfolgt über zwölf Wochen, auch bei Zustand nach Lebertransplantation. Bei dekompenzierter Leberzirrhose ab Stadium Child B wird zusätzlich mit *Ribavirin* therapiert.

Sofosbuvir + Ribavirin (SVR12: 86–97 %)

Behandelt werden Patienten ohne Zirrhose, die Behandlung erfolgt über zwölf Wochen.

Daclatasvir + Sofosbuvir (SVR12: 96–100 %)

Kann derzeit aufgrund der geringen Datenlage nicht als primäre Behandlungsoption empfohlen werden.

Behandlungsoptionen der CHC bei Genotyp 3

Der GT3 ist der zweithäufigste HCV-Genotyp in Deutschland und deutlich schwieriger zu behandeln als der GT1. Die Behandlung mit Sofosbuvir + Ribavirin wird gemäß AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases)- und EASL (European Association for the Study of the Liver)-Leitlinien nicht mehr empfohlen.

Sofosbuvir + Velpatasvir (SVR12: 88–97 %)

Die Behandlung erfolgt über zwölf Wochen, auch bei Zustand nach Lebertransplantation. Bei dekompensierter Leberzirrhose ab Stadium Child B wird zusätzlich mit *Ribavirin* therapiert. Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose und alle Patienten mit kompensierter Zirrhose bei Nachweis (oder Unmöglichkeit des Ausschlusses) der resistenzassoziierten Substitution (RAS) NS5A RAS Y93H sollten zusätzlich mit *Ribavirin* behandelt werden. In der ASTRAL-3-Studie erreichten GT3-Patienten ohne/mit Y93H resistenzassoziierte Variante (RAV) ein SVR12 von 97 % bzw. 88 %. 16 % der eingeschlossenen Patienten wiesen eine Y93H RAV auf.

Daclatasvir + Sofosbuvir (SVR12: 63–96 %)

Patienten ohne Zirrhose werden für zwölf Wochen, Patienten mit Zirrhose für 24 Wochen behandelt. Das Vorliegen einer NS5A-Y93H-Mutation des HCV ist prognostisch bezüglich des Erreichens einer SVR ungünstig und wird in den ASSLD-Leitlinien (7/2016) neben Zustand nach Vorbehandlung als Kriterium für die Entscheidung zur Kombination mit *Ribavirin* benutzt. Bei Vorliegen einer NS5A-Y93H-Mutation des HCV werden mit zwölfwöchiger Daclatasvir + Sofosbuvir-Therapie nur 63 % SVR12 erreicht (ALLY-3-Studie).

Behandlungsoptionen der CHC bei Genotyp 4

Der GT4 ist dem GT1 ähnlich, was sich in der Wirksamkeit der Therapieschemata widerspiegelt.

Sofosbuvir + Velpatasvir (SVR12: 100 %)

Die Behandlung erfolgt über zwölf Wochen, auch bei Zustand nach Lebertransplantation. Bei dekompensierter Leberzirrhose ab Stadium Child B wird zusätzlich mit *Ribavirin* therapiert.

Sofosbuvir + Ledipasvir (SVR12: ca. 95 %)

Behandelt wird über zwölf Wochen, auch bei Zirrhose, sofern diese kompensiert ist. Bei dekompensierter Zirrhose wird zusätzlich *Ribavirin* verordnet. Bei weiblichem Geschlecht oder bei Patienten ohne Zirrhose mit einer Ausgangsviruslast unter 6 Millionen IU/ml kann die *Behandlung auf acht Wochen verkürzt werden*.

Paritaprevir/Ritonavir + Ombitasvir + Ribavirin (SVR12: 100 %)

Behandlung über zwölf Wochen, bei kompensierter Zirrhose über 24 Wochen.

Daclatasvir + Sofosbuvir (SVR12: 94–98 %)

Patienten ohne Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert (bei Zustand nach Lebertransplantation in Kombination mit *Ribavirin*). Bei Leberzirrhose im Stadium Child A oder Child B wird entweder über zwölf Wochen in Kombination mit *Ribavirin* oder ohne *Ribavirin* über 24 Wochen therapiert. Die Kombination mit *Ribavirin* wird über 24 Wochen gegeben bei Child-Pugh-C-Zirrhose.

Elbasvir + Grazoprevir (SVR12 96 % ohne, 83 % mit Zirrhose)

Behandlung über zwölf Wochen, bei Patienten mit Zustand nach Vorbehandlung und Zirrhose in Kombination mit *Ribavirin*.

Behandlungsoptionen bei CHC bei Genotyp 5 und Genotyp 6

Sofosbuvir + Velpatasvir (SVR12: 97–100 %)

Die Behandlung erfolgt über zwölf Wochen, auch bei Zustand nach Lebertransplantation. Bei dekompensierter Leberzirrhose ab Stadium Child B wird zusätzlich mit *Ribavirin* therapiert.

Sofosbuvir + Ledipasvir (SVR12: 95 %)

Die Behandlung erfolgt unabhängig vom Vorliegen einer Zirrhose oder dem Vorbehandlungsstatus über zwölf Wochen, ist aber nur durch kleine Fallzahlen belegt.

Koinfektion mit HIV oder mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV)

Eine Koinfektion mit HIV ändert die Behandlungsoptionen nicht. Bei einer Koinfektion mit HBV sind engmaschige Kontrollen notwendig, da eine Aktivierung der HBV-Infektion unter der Therapie mit DAA berichtet wurde.

Fazit für die Praxis

Die Behandlung einer chronischen Hepatitis C soll bei jedem Betroffenen erwogen werden. Die neuen Kombinationsbehandlungen mit direkt antiviral wirkenden Substanzen ermöglichen eine Heilung in über 90 % bei

(nach heutigem Stand) guter Verträglichkeit. Indikationsstellung und Therapiebegleitung sollten durch den spezialisierten Arzt/Ärztin erfolgen, auch aufgrund der hohen Kosten.

Literatur

- 1 Robert Koch-Institut (RKI): Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, 45. Woche 2009 (Datenstand: 25.11.2009). *Epidemiol Bull* 2009; Nr. 48: 500-502.
- 2 Morgan RL, Baack B, Smith BD et al.: Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013; 158: 329-337.
- 3 van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ et al.: Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308: 2584-2593.
- 4 World Health Organization (WHO): Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Genf: WHO, April 2016.
- 5 European Association for Study of Liver: EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015; 63: 199-236.
- 6 Sarrazin C, Berg T, Buggisch P et al.: Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. *Z Gastroenterol* 2015; 53: 320-334.
- 7 AASLD/IDSA HCV Guidance Panel: Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015; 62: 932-954.

Interessenkonflikte

U. Rosien erhielt Honorare für Fortbildungsveranstaltungen und Vorträge von Falk Foundation, AbbVie/Abbott und Olympus.

D. Frederking erhielt Reisekosten von AbbVie GmbH DGus und MSD Scharp GmbH sowie Honorare für eine Veranstaltung zum Thema Hepatitis.

Ein Interessenkonflikt wird von D. Grandt verneint.

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

Dr. med. Dorothea Frederking, Hamburg
frederking@faz-ependorf.de

Prof. Dr. med. Daniel Grandt, Saarbrücken
dgrandt@klinikum-saarbruecken.de

Dieser Artikel basiert auf einem Kapitel zur Hepatitis C aus dem Buch „Facharztwissen Gastroenterologie“ (Elsevier-Verlag 2017) und der Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung (nach AMNOG) von Sofosbuvir/Velpatasvir (November 2016).

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Fortschritt oder Ohnmacht?

Dexamphetamin zur Behandlung der Kokainabhängigkeit bei bereits heroin- und methadonsubstituierten Patienten

Zusammenfassung

Berichtet wird über eine Studie, die Dexamphetamin zur Verminderung des Kokainkonsums bei Drogenabhängigen untersucht. Die berichtete Wirkung muss insgesamt als enttäuschend eingestuft werden.

Abstract

We discuss a study in which dexamphetamine is given to reduce the use of cocaine in drug abusers. The effect is rather disappointing.

Büchner, D.
Bschor, T.

Einleitung

Die Substitution mit Methadon und seit jüngerer Zeit auch mit Heroin (Diacetylmorphin) ist eine Möglichkeit in der Behandlung der Heroinabhängigkeit (1). Ein großer Teil der substituierten Patienten konsumiert jedoch weiterhin illegal Heroin und andere illegale Drogen (2). Kokain stellt hierbei ein besonders großes Problem dar. Amphetamine im Allgemeinen und Dexamphetamin im Speziellen könnten potenziell geeignet sein, den Konsum des ebenfalls stimulierenden Kokains zu reduzieren.

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multicenterstudie (3) wurden Akzeptanz, Wirkung und Sicherheit von Dexamphetamin zur Reduktion des Kokainkonsums drogenabhängiger Patienten untersucht, die bereits mit einer Kombination aus Heroin und Methadon substituiert waren.

Methodik

Eingeschlossen wurden Patienten, die bereits zwei wirkungslose Therapien mit dem Ziel der Reduktion des Kokainkonsums oder der Abstinenz hatten, und die wegen Opiatabhängigkeit bereits mit einer Kombination aus Heroin (Diacetylmorphin, i.v. oder inhalativ) und Methadon (oral) behandelt wurden und dennoch an mindestens acht Tagen pro Monat weiter Kokain konsumierten. Sie erhielten zusätzlich zur fortgesetzten Diacetylmorphin- und Methadongabe über zwölf Wochen 60 mg/d retardiertes Dexamphetamin oder Placebo. Erfasst wurde alle vier Wochen die selbstberichtete Zahl der Tage mit Kokainkonsum.

Achtunddreißig Patienten erhielten Dexamphetamin, 35 Placebo. Diacetylmorphin wurde in einer maximalen Tagesdosis von 1000 mg, dreimal täglich, Methadon in einer maximalen Tagesdosis von 150 mg, einmal täglich gegeben. In den letzten vier Beobachtungswochen wurden montags und donnerstags Urinproben (ohne Aufsicht) genommen und auf den Kokainmetaboliten Benzoyllecgonin untersucht.

Die Patienten waren durchschnittlich 49 Jahre alt, hatten langjährig illegal Kokain und Heroin konsumiert und einen durchschnittlichen Konsum von Kokain an 24 Tagen innerhalb der letzten vier Wochen. Sie erhielten durchschnittlich seit vier Jahren ärztlich verordnetes Heroin.

Ergebnisse

In der Dexamphetamingruppe fanden sich selbstberichtet signifikant weniger Kokainkonsumtage während des 84-tägigen Studienzeitraums als in der Placebogruppe (44,9 Tage [\pm 29,4] versus 60,6 Tage [\pm 24,3]; 95 % CI der Differenz 3,1 bis 28,4 Tage). Acht Patienten der Verumgruppe (21 %) hatten in den letzten vier Wochen wenigstens eine kokainnegative Urinprobe, in der Placebogruppe nur zwei (6 %). Suchtdruck, schwerer Alkoholkonsum (heavy alcohol use) und körperliche Gesundheitsprobleme reduzierten sich signifikant im Verlauf der Studie, jedoch ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Probanden der Verumgruppe bewerteten ihre Medikation in Woche 12 durchschnittlich positiver als die Probanden der Placebogruppe. 54 % der Verumgruppe erfassten in Woche 12 richtig ihre Gruppenzugehörigkeit versus 60 % der Placebogruppe.

Jeweils vier Patienten pro Gruppe beendeten die Studie vorzeitig. Unerwünschte Wirkungen wurden in der Verumgruppe von 28 (74 %), in der Placebogruppe von 16 Patienten (46%) berichtet (OR 3,33 [95% CI 1,25 bis 8,87]; $p = 0,016$). In absteigender Häufigkeit wurden Schlafstörungen, Agitation/Irritierbarkeit, Anspannungszustände, Appetit- und Gewichtsänderungen, Grippe-symptome, Schwindel, Atemprobleme, Suchtdruck und Kopfschmerzen berichtet. Die Herzfrequenz stieg in der Verumgruppe signifikant an. Blutdruckwerte und Gewicht zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Diskussion

Nach den Autoren zeigt diese Studie Verträglichkeit, Akzeptanz und Wirksamkeit von 60 mg/d retardiertem Dexamphetamin zur Substitution von Kokain bei zusätzlich kombiniert heroin- und methadonsubstituierten Patienten. Dexamphetamin sei Placebo überlegen bezüglich des primären Ziels der Reduktion von Kokainkonsumtagen (Effektstärke $d: 0,58$) sowie der selbstberichteten kokainabstinenten Tage, insbesondere in den letzten vier Studienwochen. Die Substanz sei gut vertragen worden, ohne dass schwere unerwünschte Ereignisse aufgetreten seien. Hervorgehoben wird die gute Adhärenz, mitbedingt durch ein straffes Studiendesign mit täglicher Einnahme der Medikation unter Aufsicht und damit verbundenen positiv-motivierenden Kontakten zum Studienteam. Ausbleibende positive Effekte auf den gesundheitlichen Zustand der Patienten führen die Autoren auf die Studienpopulation zurück, die bereits seit mindestens vier Jahren in einem Heroin- und Methadonsubstitutionsprogramm war, was sich bereits positiv auf Gesundheitszustand und Kriminalitätsraten auswirke. Kritisch hervorgehoben werden die limitierte Gruppengröße sowie die Zeit (zwölf Wochen).

Bewertung und Kommentar

Die Studie zeigte einen signifikant stärkeren Effekt von Dexamphetamin im Vergleich zu Placebo auf die Zahl kokainfreier Tage. Die Effektstärke war mit 0,58 mittelstark. Dennoch

müssen die Ergebnisse als enttäuschend bezeichnet werden. Auch unter Dexamphetamin (zusätzlich zu Heroin und Methadon) konsumierten die Studienteilnehmer durchschnittlich an 45 Tagen der 84-tägigen Studiendauer Kokain. Bei den Placebo-behandelten Patienten waren es 11,5 Tage mehr. Vier Fünftel der Dexamphetamin-behandelten Patienten hatten durchgehend Kokain-positive Urinbefunde.

Die Substitution ist inzwischen zumindest zur Behandlung der Opiatabhängigkeit weitgehend akzeptiert, wenngleich weiterhin Gegenstand von kontroversen Diskussionen (4). Als Hauptvorteil wird die Reduktion negativer Begleitumstände der Opiatabhängigkeit wie Verelendung, Infektionskrankheiten durch Teilen von Spritzbesteck oder Kriminalität angeführt. Das Studiendesign setzt die Idee der Substitution in besonders konsequenter Weise um. So erhielten alle Studienteilnehmer bereits zwei Opiate: orales Methadon zur Dauerstimulation der Opiatrezeptoren und zusätzlich inhalatives oder intravenöses Heroin (Diacetylmorphin), um dem Verlangen nach einem Opiatkick zu entsprechen. In der Verumgruppe wurde nun als drittes Substitut Dexamphetamin gegeben, um das Bedürfnis nach Kokain zu reduzieren.

Der dennoch regelhafte Beikonsum von Kokain zeigt, dass auch die Wirkung einer einseitigen Substitutionsstrategie limitiert ist. Nach der strikten Substitutionslogik folgen aus den prinzipiell positiven, aber schwachen Studienergebnissen Konsequenzen, die die Probleme und Grenzen der (einseitigen) Substitutionsbehandlung vor Augen führen:

Da weiterhin umfangreich Kokain konsumiert wurde, müsste die Dexamphetamindosis von 60 mg/d erhöht werden, und es müsste darüber hinaus erwogen werden, Dexamphetamin durch ärztlich verordnetes Kokain zu ersetzen. Konsequenterweise müsste statt des bei polytoxikomanen Patienten sehr häufigen illegalen Benzodiazepinkonsums Benzodiazepine als viertes Substitut ausgegeben werden. Es bliebe dann die Frage offen, was als Ersatz für Alkohol und Cannabis zu wählen wäre (z. B. Gamma-Hydroxy-Buttersäure (GHB)/Clomethiazol und synthetische Cannabinoide?). In der Logik der konsequenten Substitution wäre die Dosis jedes Substituts so lange zu steigern, bis kein Konsum illegal erworbener Substanzen mehr auftritt. Die Behandlung würde sich so immer mehr von einem therapeutischen Anspruch im eigentlichen Sinn entfernen und durch eine Multipharmazie die Patienten in einen Dauerrausch versetzen, der mit einer selbstbestimmten, aktiven Teilhabe am Leben nur schwer vereinbar wäre und Sicherheitsbedenken aufwirft.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

Fazit für die Praxis

Dexamphetamin stellt nach den Ergebnissen der Studie keinen ausreichenden Fortschritt in der Behandlung der Kokainabhängigkeit dar.

Literatur

- 1 Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M: Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Issue 3: CD002209.
- 2 Stoschek, J: In der Methadon-Substitution ist der illegale Beikonsum fast die Regel. *Ärzte Zeitung* vom 16. Juli 2009.
- 3 Nuijten, M., Blanken, P., van de Wetering, B. et al.: Sustained-release dexamfetamine in the treatment of chronic cocaine-dependent patients on heroin-assisted treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 2226-2234.
- 4 Bruhn C: Substitutionstherapie zwischen Anspruch und Realität. *Dtsch med Wochenschr* 2012; 137: 14.

Dr. med. Darja Büchner, Berlin

Prof. Dr. med. Tom Bschor, Berlin
psychiatrie@schlosspark-klinik.de

Neue Arzneimittel

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu neu zugelassenen Arzneimitteln/neu zugelassenen Indikationen. Ziel ist es, den Ärzten eine Information zu neu zugelassenen Arzneimitteln bei **Markteinführung** und nach der **frühen Nutzenbewertung** des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) (§ 35a Absatz 1 SGB V) zeitnah zur Verfügung zu stellen.

„Neue Arzneimittel“ bei **Markteinführung** enthält Informationen zu Indikation und Bewertung sowie zu klinischen Studien und unerwünschten Arzneimittelwirkungen neu zugelassener Arzneimittel/neu zugelassener Indikationen in der Europäischen Union (EU). Diese basieren auf den Angaben des Europäischen Öffentlichen Bewertungsberichts (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und weiteren zur Markteinführung vorliegenden Daten aus klinischen Studien.

Nach dem Verfahren zur **frühen Nutzenbewertung** wird der Zusatznutzen eines neuen Arzneimittels und seine therapeutische Bedeutung auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG, der Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung und des Beschlusses des G-BA zur Nutzenbewertung dargestellt.

Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®) (frühe Nutzenbewertung, Neubewertung nach Ablauf der Befristung)

In Kürze

- Sitagliptin ist als Mono- und Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen.
- Die erste Nutzenbewertung nach § 35a SGB V erfolgte 2013: Der G-BA sah einen Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen für die Monotherapie und die Zweifachtherapie Sitagliptin + Metformin aufgrund der Verringerung nicht schwerer Hypoglykämien. Der Beschluss wurde aufgrund des Mangels an Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zur Gesamtmortalität und zum generellen Sicherheitsprofil befristet.
- Für die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) 2016 neue Daten aus den HARMONY-3- und TECOS-Studien vor. Hinsichtlich Mortalität und Morbidität konnten diese keinen Zusatznutzen von Sitagliptin belegen.
- Die Relevanz der in der HARMONY-3-Studie gezeigten signifikanten Verminderung der symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl) unter Sitagliptin ist aus Sicht der AkdÄ fraglich, da sie höchstwahrscheinlich auf die schnelle Dosissteigerung der Vergleichstherapie im Kontrollarm zurückzuführen war.
- Der G-BA beschloss 2016 einen Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Metformin, in allen anderen Indikationen war der Zusatznutzen nicht belegt.

Sitagliptin (Januvia®, Xelvia®) ist ein Dipeptidylpeptidase-4(DPP-4)-Inhibitor. Durch eine Erhöhung des Spiegels der Inkretinhormone Glucagon-like Peptid 1 (GLP 1) und Glucose-dependent insulinotropic Polypeptid (GIP) steigert es die Insulinsynthese und senkt die Glucagonkonzentration (1;2). Dadurch werden die Nüchtern- und postprandialen Glukosekonzentrationen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes gesenkt.

Sitagliptin ist zugelassen als Monotherapie, als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder einem Thiazolidindion sowie als orale Dreifachtherapie in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff und zur Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin). Der Wirkstoff darf unter der Voraussetzung eingesetzt werden, dass eine Monotherapie mit Metformin oder anderen Antidiabetika, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert oder die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint (1;2).

Für die erneute Bewertung von Sitagliptin legte der pU 2016 lediglich die Neuauswertung der P024-Studie und die Daten der HARMONY-3-Studie für Sitagliptin in Kombination mit Metformin und die Daten der P260-Studie für Sitagliptin mit Insulin vor. Des Weiteren wurde die TECOS-Studie zu allen Fragestellungen der Kombinationstherapie vom pU vorgelegt, die als Auflage der U. S. Food and Drug Administration (FDA) zum Ausschluss kardiovaskulärer Risiken neu zugelassener Antidiabetika initiiert wurde (3).

Das IQWiG leitete für Sitagliptin in Kombination mit Metformin einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren (höchstens beträchtlichen) Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) (Glimepirid/Glibenclamid) aufgrund der signifikanten Reduktion der symptomatischen Hypoglykämien ab. Auch wurde ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen bei Männern und für einen nicht quantifizierbaren (höchstens beträchtlichen) Zusatznutzen bei Frauen gegenüber der ZVT Glipizid aufgrund der signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität, der symptomatischen Hypoglykämien sowie der schweren Hypoglykämien festgestellt. Der Zusatznutzen gegenüber Sulfonylharnstoffen galt allerdings nur für die Patienten, bei denen eine Senkung des Blutzuckers auf einen normnahen Wert angestrebt wurde. Für alle anderen Indikationen war der Zusatznutzen nicht belegt (4).

Aus Sicht der AkdÄ konnte hinsichtlich Mortalität und Morbidität ein Nutzen von Sitagliptin gegenüber der ZVT durch keine der neuen Studien belegt werden. Zwar wurde in der neu ausgewerteten P024-Studie (Sitagliptin + Metformin vs. Glipizid + Metformin) ein signifikanter Vorteil hinsichtlich der Gesamtmortalität bei Männern unter Sitagliptin gezeigt, allerdings ließ die Art der aufgetretenen Todesfälle (plötzlicher Herztod, Infarkte, Krebstod und Sepsis) keinen Zusammenhang mit der ZVT Glipizid erkennen. Die signifikante Verminderung der symptomatischen Hypoglykämien und der schweren Hypoglykämien in dieser Studie war wegen der aus heutiger Sicht inadäquaten Studienkonzeption und der im Vergleichsarm verfolgten schnellen Dosissteigerung nicht interpretierbar. Dies galt auch für die in der HARMONY-3-Studie (Sitagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin) gezeigten signifikanten Verminderung der symptomatischen Hypoglykämien unter Sitagliptin. Die Studie P260 für die Indikation Sitagliptin + Insulin + ggf. Metformin im Vergleich zur ZVT Humaninsulin + Metformin ist nach Einschätzung der AkdÄ für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant (5). Als Grund hierfür wird die Studienkon-

zeption mit dem Vergleich von Sitagliptin vs. Placebo als Add-on zu einer Therapie mit Insulin + ggf. Metformin gesehen, bei der im Kontrollarm keine Therapieeskalation, keine Dosisanpassung und keine Dosisoptimierung des Insulins vorgesehen war und/oder durchgeführt wurde, obwohl dies für einen relevanten Anteil indiziert war.

Aus Sicht der AkdÄ liefert auch die TECOS-Studie wegen ihrer Grundkonzeption keine geeigneten Daten für Aussagen zum Zusatznutzen von Sitagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika (5).

Der G-BA sah in seinem Beschluss vom 15.12.2016 für die Kombination Sitagliptin mit Metformin einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen aufgrund der Vermeidung von Nebenwirkungen (bestätigte, symptomatische Hypoglykämien). In allen anderen Indikationen sah der G-BA den Zusatznutzen als nicht belegt an (6).

Aus Sicht des G-BA erlaubt die TECOS-Studie keine direkten Aussagen gegenüber der jeweiligen ZVT in den einzelnen Therapieregimen, da Typ-2-Diabetiker mit kardiovaskulären Vorerkrankungen unterschiedlicher Diabetesstadien und -therapien eingeschlossen und individuell behandelt wurden. Die Studie liefert jedoch in ihrer Gesamtheit neue Erkenntnisse für die Nutzenbewertung. Die gezeigten Vorteile hinsichtlich der symptomatischen Hypoglykämien für Sitagliptin in Kombination mit Metformin konnten durch diese Langzeitdaten nicht bestätigt und nicht widerlegt werden, da der pU zu diesem Endpunkt keine geeigneten Daten vorgelegt hatte. Die statistisch signifikanten Ergebnisse zu Retinopathien zuungunsten von Sitagliptin sowie auch zur Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien zugunsten von Sitagliptin lassen sich aus Sicht des G-BA nicht abschließend beurteilen. Die TECOS-Studie wirft aus Sicht des G-BA weitere Fragen bezüglich der Aussagesicherheit des Zusatznutzens von Sitagliptin auf (7).

Tabelle 1: Neubewertung von Sitagliptin (Januvia®) nach § 35a SGB V nach Ablauf der Befristung (2016)

Wirkstoff	Indikation	IQWiG: frühe NB	AkdÄ: Stellungnahme zur frühen NB	G-BA: Beschluss vom 15.12.2016
Sitagliptin (Januvia®)	Diabetes mellitus Typ 2	<p><u>Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren (höchstens beträchtlichen)</u> ZN* für Sitagliptin + Metformin (ZVT: Glimepirid/Glibenclamid)</p> <p><u>Anhaltspunkt für erheblichen</u> ZN* bei Männern</p> <p>und für <u>nicht quantifizierbaren (höchstens beträchtlichen)</u> ZN* bei Frauen für Sitagliptin + Metformin (ZVT: Glipizid)</p> <p>alle anderen Indikationen: ZN <u>nicht belegt</u></p>	ZN <u>nicht belegt</u>	<p><u>Anhaltspunkt für geringen</u> ZN für die Kombination mit Metformin</p> <p>alle anderen Indikationen: ZN <u>nicht belegt</u></p>

NB: Nutzenbewertung; ZN: Zusatznutzen

* Nur für die Patienten, bei denen eine Senkung des Blutzuckers auf einen normnahen Wert angestrebt wird.

Literatur

- 1 MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation "Januvia® 25 mg, 50 mg, 100 mg Filmtabletten". Stand: Februar 2016.
- 2 Berlin-Chemie AG: Fachinformation "Xeluvia® 25 mg, 50 mg, 100 mg Filmtabletten". Stand: Februar 2016.
- 3 Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Guidance for Industry Diabetes Mellitus - Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf>. Dezember 2008.
- 4 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Sitagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: https://www.iqwig.de/download/A16-44_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. Köln, Auftrag: A16-44, Version 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 444, Stand: 30. September 2016.
- 5 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Sitagliptin, Nr. 444, A13-44, Version 1.0, 30.09.2013 (neues Anwendungsgebiet): <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Sitagliptin/Neubewertung/index.html>. Berlin, Stand: 25. Oktober 2016.
- 6 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): 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 - Sitagliptin: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2791/2016-12-15_AM-RL-XII_Sitagliptin_D-245.pdf. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Berlin, 15. Dezember 2016.
- 7 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): 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 - Sitagliptin: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4131/2016-12-15_AM-RL-XII_Sitagliptin_D-245_TrG.pdf. Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 15. Dezember 2016.

Dieser Artikel wurde am 8. März 2017 vorab online veröffentlicht.

Saxagliptin (Onglyza®) und Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®) (frühe Nutzenbewertung, Neubewertung nach Ablauf der Befristung)

In Kürze

- Saxagliptin und Saxagliptin/Metformin sind bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen.
- Die erste frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V erfolgte 2013: Der G-BA beschloss einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen nur für die Zweifachtherapie Saxagliptin + Metformin sowie für die Fixkombination Saxagliptin/Metformin aufgrund der Vermeidung nicht schwerer Hypoglykämien.
- Der Beschluss wurde aufgrund des Mangels an Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zur Gesamtmortalität und zum generellen Sicherheitsprofil befristet.
- Für die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) 2016 neue Daten aus der SAVOR-TIMI-53-Studie vor. Hinsichtlich der Mortalität und der Morbidität konnten diese keinen Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber Placebo belegen. Sie warfen vielmehr Sicherheitsfragen auf, da unter Saxagliptin signifikant mehr Fälle von Krankenhauseinweisungen wegen kardialer Dekompensation und von Hypoglykämien auftraten.
- Der G-BA beschloss 2016 in keiner der bewerteten Indikationen einen Zusatznutzen für Saxagliptin und Saxagliptin/Metformin.

Saxagliptin (Onglyza®) ist ein Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-Inhibitor. Durch Erhöhung des Spiegels der Inkretinhormone Glucagon-like Peptid 1 (GLP 1) und Glucose-dependent insulintropic Polypeptid (GIP) bewirkt es eine Steigerung der Insulinsynthese sowie eine Senkung der Glucagonkonzentration (1). Dadurch werden die Nüchtern- und postprandialen Glukosekonzentrationen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes gesenkt. In der Fixkombination mit Metformin (Komboglyze®) werden zusätzlich durch die Hemmung der Glukoneogenese und der Glykogenolyse in der Muskulatur eine Verminderung der hepatischen Glukoseproduktion, eine Erhöhung der Insulinsensitivität und Verbesserung der peripheren Glukoseaufnahme und -verwertung sowie eine Verzögerung der intestinalen Glukoseresorption erzielt (2).

Saxagliptin ist zugelassen als Monotherapie, in Zweifachkombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder einem Thiazolidindion sowie als orale Dreifachtherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff. Darüber hinaus kann es mit Insulin (mit oder ohne Metformin) kombiniert werden. Der Wirkstoff darf nur eingesetzt werden, wenn eine Monotherapie mit Metformin oder anderen Antidiabetika, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert oder wenn die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint (1).

Die Fixkombination Saxagliptin/Metformin ist zugelassen als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, sowie als Dreifach-Kombinationstherapie mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff, wenn die bisherige Therapie allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (2).

Die frühe Nutzenbewertung von Saxagliptin und Saxagliptin/Metformin erfolgte erstmalig 2013. Die AkdÄ schloss sich der Bewertung vom IQWiG an, dass ein Zusatznutzen von Saxagliptin bzw. Saxagliptin/Metformin in keiner der bewerteten Fragestellungen belegt war, da der pU keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vorgelegt hatte (3-6).

Der G-BA beschloss dagegen einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Saxagliptin in Kombination mit Metformin sowie für die Fixkombination Saxagliptin/Metformin (7;8). Begründet wurde dies mit der Vermeidung nicht schwerer Hypoglykämien. Aufgrund fehlender Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zur Gesamtmortalität und zum generellen Sicherheitsprofil wurde dieser Beschluss zunächst bis zum 01.10.2015 und danach bis zum 01.07.2016 befristet (9;10).

Für die erneute Bewertung 2016 legte der pU neben den bereits bekannten Daten die Ergebnisse der SAVOR-TIMI-53-Studie vor, die als Auflage der U. S. Food and Drug Administration (FDA) zum Ausschluss kardiovaskulärer Risiken neu zugelassener Antidiabetika initiiert wurde (11). Hinsichtlich der Mortalität und der Morbidität wurde kein Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber Placebo belegt: Die Endpunkte traten in beiden Therapiearmen gleich häufig auf. Die Studiendaten werfen vielmehr Zweifel an der Sicherheit von Saxagliptin auf, da im Vergleich zu Placebo signifikant mehr Fälle von Krankenhauseinweisungen wegen kardialer Dekompensation und von Hypoglykämien auftraten (12).

Die AkdÄ stimmte der Bewertung des IQWiG zu, dass sich weder für Saxagliptin noch für Saxagliptin/Metformin ein Zusatznutzen in den bewerteten Indikationen belegen lässt (13-16). Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pU weitere Daten zum Endpunkt Hypoglykämien in der Studie SAVOR-TIMI 53 ein. Diese waren aus Sicht des IQWiG aufgrund methodischer Mängel bei der Subgruppenbildung nicht verwertbar (17).

Der G-BA sah in seinem Beschluss vom 15.12.2016 in keiner der Indikationen einen Zusatznutzen für Saxagliptin oder Saxagliptin/Metformin (18;19). Vielmehr zeigten die vorgelegten Daten aus Sicht des G-BA zusätzliche Nachteile von Saxagliptin, die insbesondere auf den negativen Ergebnissen des Endpunktes „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ basierten. Die SAVOR-TIMI-53-Studie konnte keine positiven, dagegen aber ein relevantes negatives Ergebnis in einem kardiovaskulären Endpunkt aufzeigen (20).

Für die Fixkombination Saxagliptin/Metformin lagen aus Sicht des G-BA keine auswertbaren Daten aus der Studie SAVOR-TIMI 53 für die Patienten vor, die eine zulassungskonforme Kombinationstherapie bekommen hatten. Weitere Studien, die bereits bei der Erstbewertung eingereicht wurden, konnten die Fragestellungen der Befristung nicht beantworten (21).

Tabelle 1: Neubewertung von Saxagliptin (Onglyza®) und Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®) nach § 35a SGB V nach Ablauf der Befristung (2016)

Wirkstoff	Indikation	IQWiG: frühe NB	AkdÄ: Stellungnahme zur frühen NB	IQWiG: Addendum zur frühen NB	G-BA: Beschluss vom 15.12.2016
Saxagliptin (Onglyza®)	Diabetes mellitus Typ 2	ZN <u>nicht belegt</u>	ZN <u>nicht belegt</u>	ergänzende Angaben des pU zum Endpunkt Hypoglykämien: ZN <u>nicht belegt</u>	ZN <u>nicht belegt</u>
Saxagliptin/ Metformin (Komboglyze®)					

NB: Nutzenbewertung; ZN: Zusatznutzen

Literatur

- 1 AstraZeneca AB: Fachinformation "Onglyza® 2,5 mg Filmtabletten, Onglyza® 5 mg Filmtabletten". Stand: April 2016.
- 2 AstraZeneca AB: Fachinformation "Komboglyze® 2,5 mg/850 mg Filmtabletten, Komboglyze® 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2016.
- 3 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Saxagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: https://www.iqwig.de/download/A13-01_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. Köln, Auftrag: A13-01, Version 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 174, Stand: 27. Juni 2013.
- 4 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: https://www.iqwig.de/download/A12-16_Saxagliptin_Metformin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf. Köln, Auftrag: A12-16, Version 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 152, Stand: 13. Februar 2013.
- 5 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Saxagliptin, Nr. 174, A13-01, Version 1.0, 27.06.2013: <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Saxagliptin/Erstbewertung-Kombinationstherapie/index.html>. Berlin, Stand: 22. Juli 2013.
- 6 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin, Nr. 152, A12-16, Version 1.0, 13.02.2013: <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Saxagliptin-Metformin/Erstbewertung/index.html>. Berlin, Stand: 8. März 2013.
- 7 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): 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 - Saxagliptin: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2795/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin_D-243.pdf. Berlin, 1. Oktober 2013.
- 8 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): 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 - Saxagliptin/Metformin: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_BAnz.pdf. Berlin, 2. Mai 2013.
- 9 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): 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 - Saxagliptin: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2521/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_TrG.pdf. Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 1. Oktober 2013.
- 10 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): 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 - Saxagliptin/Metformin: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_BAnz.pdf. Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 2. Mai 2013.
- 11 Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Guidance for Industry Diabetes Mellitus - Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf>. Dezember 2008.
- 12 Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al.: Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-1326.
- 13 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Saxagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: https://www.iqwig.de/download/A16-42_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. Köln, Auftrag: A16-42, Version 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 442, Stand: 29. September 2016.
- 14 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: https://www.iqwig.de/download/A16-43_Saxagliptin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. Köln, Auftrag: A16-43, Version 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 443, Stand: 29. September 2016.
- 15 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Saxagliptin, Nr. 442, A16-42, Version 1.0, 29. September 2016: <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Saxagliptin/Neubewertung-Kombinationstherapie/index.html>. Berlin, Stand: 25. Oktober 2016.
- 16 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin, Nr. 443, A16-43, Version 1.0, 29. September 2016: <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Saxagliptin-Metformin/Neubewertung/index.html>. Berlin, Stand: 25. Oktober 2016.

- 17 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Saxagliptin und Saxagliptin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2) – Addendum zu den Aufträgen A16-42 und A16-43: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1674/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin_D-243_Addendum.pdf. Köln, Auftrag: A16-71, Version 1.0. IQWiG-Bericht-Nr. 464, Stand: 16. November 2016.
- 18 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): 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 - Saxagliptin: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2795/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin_D-243.pdf. Berlin, 15. Dezember 2016.
- 19 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): 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 - Saxagliptin/Metformin: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2796/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin-Metformin_D-244.pdf. Berlin, 15. Dezember 2016.
- 20 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): 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 - Saxagliptin: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4133/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin_D-243_TrG.pdf. Berlin, 15. Dezember 2016.
- 21 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): 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 - Saxagliptin/Metformin: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4134/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin-Metformin_D-244_TrG.pdf. Berlin, 15. Dezember 2016.

Dieser Artikel wurde am 10. März 2017 vorab online veröffentlicht.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Akute demyelinisierende Enzephalomyelitis (ADEM) nach Schutzimpfungen?

Zusammenfassung

Ein 30-jähriger Patient wurde gegen Hepatitis A und B (Twinrix®), Tollwut (Rabipur®), Cholera (Dukoral®) und Typhus (Typhim Vi®) geimpft. Zehn Wochen später trat eine akute demyelinisierende Enzephalomyelitis auf. In der Zusammenschau der Befunde spricht mehr gegen als für einen Zusammenhang zwischen Impfung und ADEM.

Prange, H.
Burchard, G.-D.

Abstract

A 30 year old patient was immunised against hepatitis A and B (Twinrix®), rabies (Rabipur®), cholera (Dukoral®) and typhoid (Typhim Vi®). Ten weeks later the patient contracted an acute demyelinating encephalomyelitis (ADEM). In summary there are more arguments to the contrary than in favour of a causal relationship of the immunisation.

Einleitung

Impfkomplikationen werden im zunehmenden Maße gemeldet. Definitionsgemäß ist ein Impfschaden *die gesundheitliche und wirtschaftliche Folge einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung durch Schutzimpfungen* (Infektionsschutzgesetz 2001, § 2) (1). Die üblichen Impfreaktionen sind in den Anhaltspunkten für ärztliche Gutachter Tätigkeit im sozialen Entschädigungsrecht und nach dem Schwerbehindertenrecht (BMGS 2005) aufgeführt (2). Der Verdacht auf Impfschäden wird nach Meldung über Amtsarzt oder andere Institutionen (z. B. AkdÄ) in jedem Fall dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) dokumentiert. Die Anerkennung eines Impfschadens mit Entschädigungspflicht ist in vielen Fällen schwierig. Dies soll anhand eines konkreten Falles dargestellt werden.

Kasuistik

Ein 30-jähriger Techniker unterzog sich zwischen 4. Mai und 1. Juni 2015 insgesamt acht Schutzimpfungen mit vier Impfstoffen gegen folgende fünf Krankheiten: Hepatitis A und B (Twinrix®), Tollwut (Rabipur®), Cholera (Dukoral®) und Typhus (Typhim Vi®). Er bereitete sich damit auf eine Fahrt nach Südostasien vor. Ab dem 18. Mai traten für etwa fünf Tage Symptome einer Gastroduodenitis mit Übelkeit, aber auch Kopfschmerzen und Atemnot auf. Trotzdem nahm der Patient an der Reise vom 2. bis 17. Juli 2015 teil. Während dieser Zeit hatte sich sein Befinden wieder verschlechtert. Deshalb nahm er das von seiner Betriebsärztin verordnete Antimalariamittel Malarone® (Proguanil und Atovaquon) über zwölf Tage ein. Auch nach der Rückkehr fühlte er sich nicht wohl; der Hausarzt gab ihm daraufhin Ibuprofen.

Am 18. August 2015 fiel morgens ein atypisches Verhalten („Wesensänderung“) auf mit psychomotorischer Unruhe, Nesteln, Bewegungsiterationen und dysphonem Sprechen.

Es bestanden eine generalisierte Erhöhung des Muskeltonus, positives Babinski-Zeichen sowie vegetative Entgleisungen mit Tachykardie, Schwitzen und Anstieg des Blutdrucks. Das initiale CT des Kopfes war regelrecht. Im Liquor fand sich eine geringe Pleozytose (7 c/μl), aber keine lokale Immunglobulinsynthese; die üblichen viralen Antikörperindices lagen im Normbereich. Antikörper gegen Treponemen, Borrelien und Leptospiren sowie das Auramin-Färbepreparat waren negativ, PCR für HIV, JC-Virus und HSV ebenfalls – lediglich in der indirekten Immunfluoreszenz (IIF) ließ sich ein schwach positiver Titer gegen Plasmodium malariae nachweisen. Der „Dicke Tropfen“ und ein „Malariaschnelltest“ waren negativ. Ebenfalls negativ waren Untersuchungen auf Japanische Enzephalitis und Rickettsiosen. Ein Drug Screening auf Cannabis war positiv.

Im weiteren Verlauf wurde der Patient beatmungsbedürftig mit Tracheotomie am 25. August 2015. Er entwickelt Myoklonien, die kaum zu unterbrechen waren. Sedation und Antibiotikagabe (u. a. Meropenem) wegen Infektionen waren im Verlauf erforderlich. Am 1. September 2015 war ein Aufwachversuch erfolgreich. Klinische Befunde, Liquor und MRT führten schließlich zur Diagnose ADEM (akute disseminierte Enzephalomyelitis). Der Patient wurde mit Kortikosteroiden und dann mittels Plasmapherese behandelt.

Am 23. September 2015 verlegte man ihn, noch tetraparetisch, in eine andere Fachklinik, wo er bis zum 2. Oktober 2015 verblieb. Anschließend sollte er zur Frührehabilitation. Als Entlassungsdiagnose wurde „V. a. *postvaksinale* disseminierte Enzephalomyelitis“ angegeben. In einem Schreiben der Eltern an das PEI berichteten diese noch im Oktober 2015, der Zustand des Patienten sei anhaltend schlecht. Er könne nicht sprechen, nicht essen und sich nicht bewegen. Der weitere Verlauf ist unbekannt.

Bewertung

Die ADEM ist eine akute monophasische demyelinisierende Erkrankung mit Beteiligung von Gehirn und Rückenmark, die auf der Basis einer Autoimmunreaktion entsteht. Die Symptomatik ist vielfältig, kann aber bis zu Tetraparese und Koma reichen. Diagnostische Untersuchungen sind MRT, Liquor und gegebenenfalls Hirnbiopsie. Im MRT sieht man disseminierte Entmarkungsherde, die im Gegensatz zur Multiplen Sklerose auch Stammganglien (und Cortex) einbeziehen und entsprechende Symptome verursachen können. Als Ursachen kommen am häufigsten Infektionen, seltener molekulare Substanzen mit Haptenwirkung und Impfungen infrage. Die Therapie besteht aus Kortikosteroiden, Plasmapherese oder intravenösen Immunglobulinen sowie aus symptomatischen Maßnahmen (3).

Für die Impfstoffe Twinrix®, Rabipur® und Dukoral® sind Enzephalitiden, Enzephalopathien und auch eine ADEM als Komplikationen in der jeweiligen Fachinformation angegeben. Dabei ist nicht klar definiert, ob diese Angaben auf Verdacht oder verifizierte Fälle zurückgehen. Das Auftreten einer ADEM ist jedenfalls denkbar. Die Zeitspanne bei dem Patienten zwischen 1. Juni (letzte Schutzimpfung) und 18. August (akutes Auftreten der ADEM) erscheint mit ca. zehn Wochen ungewöhnlich lang. Allerdings soll laut WHO (4) ein erhöhtes Risiko für das ebenfalls immunpathogenetisch begründete Guillain-Barré-Syndrom nach HPV-Vakzination über drei Monate bestehen – wobei sich auch hier die Frage ergibt, ob diese Zeitspanne evidenzbasiert ist. In Bezug auf den zeitlichen Abstand

zwischen Vakzination und Krankheitsmanifestation ist jedenfalls die Kausalität im hier dargestellten Fall wenig wahrscheinlich.

Zu der Frage, ob die Verabreichung verschiedener Vakzine im kurzen zeitlichen Abstand, nämlich vom 4. Mai bis 1. Juni 2015, ein erhöhtes Risiko auf Impfschäden in sich trägt, ist ebenfalls von der WHO Stellung genommen werden: Es gibt keine Hinweise dafür, dass dies der Fall ist (5).

Es stellt sich natürlich die Frage, ob bei unserem Patienten andere mögliche Ursachen einer ADEM vorgelegen haben könnten:

- Es fand sich ein positiver Nachweis von Cannabis im Blut bzw. im Urin. Obwohl Cannabinoide eher immunsuppressiv wirken (6), liegt auch ein Bericht über eine Entmarkungsenzephalitis nach Cannabiskonsum vor (7).
- Es zeigte sich eine schwach positive Seroreaktion auf Plasmodium malariae. Eine ADEM wurde bei Malaria tropica (durch Plasmodium falciparum) und bei Malaria tertiana (durch Plasmodium vivax) beschrieben (8) – nicht jedoch bei Malaria quartana durch Plasmodium malariae. Es ist kein Anhalt dafür vorhanden, dass während der Reise eine Malaria durchgemacht wurde – zumindest zeitweilig erfolgte auch eine Malariaphylaxe – und Antikörper gegen P. falciparum oder P. vivax, die bei durchgemachter Malaria tropica bzw. tertiana zu erwarten gewesen wären, sind nicht dokumentiert.
- Es erfolgten keine serologischen Untersuchungen auf ein durchgemachtes Denguefieber, welches mit einer ADEM assoziiert sein kann – allerdings kommt dies nur äußerst selten vor (9). Es gibt klinisch keine Hinweise darauf, dass während der Südostasienreise ein Denguefieber durchgemacht wurde (z. B. kein Exanthem, keine Gelenkschmerzen), allerdings kann die Klinik auch atypisch sein.
- Vor der stationären Aufnahme am 16. August war vorher vom 4. August bis zum 14. August eine grippale Symptomatik mit Pharyngitis, Übelkeit, Kopfschmerzen und Fieber aufgetreten. Eine Influenza (nach Thailand-Aufenthalt, dort ganzjährige Saison) ist nicht ganz sicher auszuschließen und käme als Ursache eines ADEM auch infrage. Auf jeden Fall hat zu diesem Zeitpunkt ein interkurrenter Infekt vorgelegen.

Es besteht somit bei dem hier referierten Patienten eine konkurrierende Ursachenkonstellation, was die Zuordnung der ADEM zu einem bestimmten kausalen Ereignis besonders schwer macht. Legt man die WHO-Kriterien (März 2013) (10) für die Kausalität eines Impfschadens zugrunde legen, ergibt sich das Folgende:

1. Zeitlicher Zusammenhang: Nach Tenenbaum et al. (2007) (11) tritt eine ADEM in einer Zeitspanne zwischen zwei Tagen und vier Wochen nach einer Antigenexposition auf. Dies trifft hier nicht zu.
2. Nachweis, dass die Vakzine die beschriebene UAW erzeugen kann: Dies trifft für die verwendeten Impfstoffe mit Ausnahme von Typhim Vi® zu (12;13) .
3. Populationsbasierte Evidenz für die Kausalität. Diese ist nach unserem Kenntnisstand nicht gegeben. Es gibt diesbezüglich auch kein Signal für die genannten Impfstoffe.
4. Die biologische Plausibilität ist für die verwendeten Impfstoffe grundsätzlich gegeben, auch wenn die molekularen Wirkungsmechanismen mehrheitlich nicht geklärt sind.

5. Ausschluss alternativer Erklärungen für die beschriebene UAW: Dieser ist bei unserem Fall nicht gegeben. Zumindest theoretisch hätten eine durchgemachte Influenza, eine andere Infektion oder der Cannabis-Konsum gleiches bewirken können.
6. Vorerfahrungen und „Re-Challenge“ sind weder allgemein noch individuell bei dem Patienten in dieser Form vorhanden; also fällt dieses Kriterium weg.

Im sozialen Entschädigungsrecht wird für die stattgehabte Schutzimpfung als Ursache der Schädigung ein Vollbeweis gefordert („anspruchsbegründende Kausalität“). Für den Nachweis der Impffolgeschädigung („anspruchsausfüllende Kausalität“) ist es ausreichend, dass mehr für als gegen die Ursächlichkeit der Schutzimpfung spricht. In der Zusammenschau vorgenannter Kriterien spricht bei dem hier präsentierten Krankheitsfall mehr gegen als für eine kausale Beziehung zwischen den Schutzimpfungen und dem Auftreten der ADEM.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

Fazit für die Praxis

Tritt eine ADEM auf, sollte in der Vorgeschichte auch nach länger zurückliegenden Impfungen (bis zu drei Monaten) geforscht werden. Verdachtsfälle sollten dem	PEI entweder direkt gemeldet werden oder über den Amtsarzt bzw. an die AkdÄ unter: http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/index.html .
--	--

Literatur

- 1 Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz – IfSG): <https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/ifsg/gesamt.pdf>. Infektionsschutzgesetz vom 20. Juli 2000 (BGBl. I S. 1045), das durch Artikel 4 Absatz 20 des Gesetzes vom 18. Juli 2016 (BGBl. I S. 1666) geändert worden ist.
- 2 Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (Hrsg.): Anhaltspunkte für die ärztliche Gutachter-tätigkeit im sozialen Entschädigungsrecht und nach dem Schwerbehindertenrecht. Bonn: BMGS, 2005.
- 3 Weber F: Postinfektiöse und postvakzinale ZNS-Erkrankungen. In: Prange H, Bitch H (Hrsg.). Infektionskrankheiten des Zentralnervensystems. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2001; 169-183.
- 4 Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 2-3 December 2015. Wkly Epidemiol Rec 2016; 91: 21-31.
- 5 World Health Organization: What are some of the myths – and facts – about vaccination? Myth 6: <http://www.who.int/features/qa/84/en/> (letzter Zugriff: 22. November 2016). Online Q & A, März 2016.
- 6 Kozela E, Juknat A, Kaushansky N et al.: Cannabinoids decrease the th17 inflammatory autoimmune phenotype. J Neuroimmune Pharmacol 2013; 8: 1265-1276.
- 7 Vadala SF, Pellegrini D, Silva ED et al.: [Lethargic encephalitis. Report of one case]. Rev Med Chil 2013; 141: 531-534.
- 8 Sidhu J, Maheshwari A, Gupta R, Devgan V: Acute Disseminated Encephalomyelitis After Plasmodium Vivax Infection: Case Report and Review of Literature. Pediatr Rep 2015; 7: 5859.
- 9 Gupta M, Nayak R, Khwaja GA, Chowdhury D: Acute disseminated encephalomyelitis associated with dengue infection: a case report with literature review. J Neurol Sci 2013; 335: 216-218.
- 10 World Health Organization (Hrsg.): Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI). User manual for the revised WHO classification. Genf: WHO Press, 2013.
- 11 Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J et al.: Acute disseminated encephalomyelitis. Neurology 2007; 68: S23-36.
- 12 Kumar R, Singh AK, Pradhan RN, Pathak VK: A Case Report of Post Rabipur (Purified Chick Embryo Rabies Vaccine) Acute Disseminated Encephalomyelitis. J Assoc Physicians India 2015; 63: 56-58.
- 13 Gentile A, Caruso C: [Case of leukoencephalomyelitis due to anticholera vaccine]. Acta Neurol (Napoli) 1974; 29: 516-519.

Prof. Dr. med. Hilmar Prange, Göttingen
hilmarprange@gmx.de

Prof. Dr. med. Gerd-Dieter Burchard, Hamburg
burchard@bnitm.de

Leberversagen unter der Therapie mit direkten antiviralen Substanzen bei chronischer Hepatitis C?

Ein Aufruf zur Aufmerksamkeit und Meldung von UAW

Zusammenfassung

Wir besprechen einen Artikel (1) aus den USA, in dem über unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter direkten antiviralen Substanzen zur Behandlung der Hepatitis C berichtet wird.

Rosien, U.

Abstract

We report on an article (1) from the USA, in which adverse drug events related to direct antiviral therapy of hepatitis C are discussed.

Das Institute for Safe Medication Practices (ISMP) ist eine Non-Profit-Organisation in den USA, die sich auf dem Gebiet der Arzneimitteltherapiesicherheit engagiert. In der Januar-Ausgabe ihrer Zeitschrift (1) wird über neue Beobachtungen zu Sicherheitssignalen in der Therapie der chronischen Hepatitis C mit direkt antiviralen Substanzen (DAA) berichtet. Die Daten beziehen sich auf in der FEARS-Datenbank zwischen Sommer 2015 und Sommer 2016 dokumentierte Fallberichte. FEARS steht für **FDA Adverse Reporting System** der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA und ist das Pendant zur UAW-Datenbank in Deutschland.

Im oben genannten Zeitraum fanden sich 524 Berichte über akutes Leberversagen mit 165 fatalen Verläufen unter der Therapie mit DAA bei chronischer Hepatitis C. Darüber hinaus fanden sich 1058 Berichte über eine akute Leberschädigung.

Diese Berichte können zunächst nur als eine Assoziation zwischen Schädigung und Therapie verstanden werden. Eine Kausalität ist hierdurch nicht belegt. Ausnahme hiervon bildet die Reaktivierung einer chronischen Hepatitis B nach erfolgreicher Therapie einer Hepatitis C. Es gilt als gesichert, dass die erfolgreiche Behandlung eines Virus einem anderen vorhandenen Infekt, der nicht gleichzeitig therapiert wird, einen Vorteil verschaffen kann. Die FDA hat daher hierzu einen Warnhinweis herausgegeben, der auf 24 Fallberichten einer Hepatitis-B-Reaktivierung beruht.

Wir berichten von diesen Fällen nicht, weil wir vor der Behandlung der chronischen Hepatitis C mit DAA warnen wollen. Ein Artikel in dieser Ausgabe der AVP (siehe Seite 66 ff.) zeigt die umwälzende Verbesserung der Behandlungsmöglichkeit bei chronischer Hepatitis C auf, die sich durch die Einführung der DAA ergeben hat. Aufgrund der im Vergleich zu früheren, interferonbasierten Therapieoptionen erheblich besseren Wirksamkeit haben jedoch Studien mit insgesamt wenigen tausend Patienten ausgereicht, um eine Zulassung der Therapien zu erlangen. Dementsprechend ist die Erfahrung mit seltenen, möglicherweise aber schwerwiegenden Nebenwirkungen eingeschränkt.

Fazit für die Praxis

Wir möchten mit diesem kurzen Beitrag diejenigen, die Patienten mit chronischer Hepatitis C mit DAA behandeln oder mitbetreuen, aufrufen, alle unerwünschten Ereignisse im zeitlichen Zusammenhang mit der The-

rapie der chronischen Hepatitis C mit DAA zu melden unter: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung>.

Literatur

- 1 Perspectives from new adverse event reports: <http://www.ismp.org/quarterwatch/pdfs/2016Q2.pdf>. ISMP Quarter Watch, January 2017.

Interessenkonflikte

Der Autor erhielt Honorare für Fortbildungsveranstaltungen und Vorträge von Falk Foundation, AbbVie/Abbott und Olympus.

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

Akutes Leber- und Nierenversagen unter der Behandlung mit Febuxostat

Zusammenfassung

Fallbericht über einen Patienten mit Leber- und Nierenversagen unter der Therapie mit Febuxostat.

Zieschang, M.
Rosien, U.

Abstract

Case report of a patient with liver and kidney failure under therapy with febuxostat.

Das Präparat Adenuric® enthält Febuxostat und ist zugelassen zur Behandlung der chronischen Hyperurikämie bei Erkrankungen, die bereits zu Uratablagerungen geführt haben (einschließlich eines aus der Krankengeschichte bekannten oder aktuell vorliegenden Gichtknotens und/oder einer Gichtarthritis) (1).

Febuxostat wird außerdem angewendet zur Vorbeugung und Behandlung einer Hyperurikämie bei erwachsenen Patienten mit hämatologischen Malignomen, die sich einer Chemotherapie mit einem mittleren bis hohen Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom (TLS) unterziehen. Febuxostat ist zur Anwendung bei Erwachsenen bestimmt (1).

Febuxostat hemmt die Xanthinoxidase, die im Rahmen des Purinmetabolismus die Entstehung von Harnsäure katalysiert (1). Die AkdÄ hat über Febuxostat zuletzt in „Wirkstoff aktuell“ berichtet (2).

Febuxostat ist nach Allopurinol das am meisten verordnete Gichtmittel und wurde 2015 in 31,7 Mio DDD eingesetzt; dies bedeutet eine Steigerung von 23,8 % gegenüber dem Vorjahr (3).

Der AkdÄ wurde der Fall eines 76-jährigen Patienten berichtet, der bei bekannter Gicht Febuxostat (Adenuric®) zur Senkung der Harnsäure und erneuter Gichtanfälle erhielt. Allopurinol wurde wegen einer bekannten Allergie nicht eingesetzt. Es wurde eine Erhöhung der Leberwerte (die genaue Höhe ist unklar) bemerkt und das Medikament wieder abgesetzt. Bei erneuter Reexposition dann stationärer Krankenhausaufenthalt mit starker Erhöhung der Leberwerte (ALT > 2000 U/l, AST > 1300 U/l, γ -GT > 600 U/l, AP_{max} > 400 U/l) und Erniedrigung der TPZ (< 35 %). Außerdem CK 1700 U/l, CRP 328 mg/l, Procalcitonin 7,3 ng/ml. Eine beginnende Hepatomegalie war bekannt. Nach Absetzen von Febuxostat waren die Leberwerte wieder rückläufig. Außerdem trat ein akutes Nierenversagen auf (Serumkreatininanstieg bis 3,38 mg/dl) bei vorbestehender chronischer Niereninsuffizienz Stadium III. Der Serumkreatininwert bei Entlassung betrug 1,0 mg/dl. Nebenbefundlich bestanden eine koronare Herzkrankheit, eine ischämisch bedingte Herzinsuffizienz mit kardialer Dekompensation, eine Mitral- und Trikuspidalinsuffizienz Grad III sowie eine Tachyarrhythmie bei Vorhofflimmern, arterielle Hypertonie und ein diätetisch eingestellter Diabetes mellitus.

Autoimmunologische Parameter waren unauffällig, eine postrenale Ursache wurde ausgeschlossen. Allerdings wurde auch eine sequenzielle Nephronblockade mit Furosemid und Xipamid erwähnt, die pausiert wurde. Unter Volumentherapie kam es zu einer Besserung der Nierenfunktion (Serumkreatinin 1,4 mg/dl), dann aber zunehmender Stauung. Sonographisch normal große Nieren mit erhöhtem Widerstandsindex. Insgesamt deutlich vorgeschädigte Nieren (chronisch). Zweimal Harnstatus ohne Nachweis von Eiweiß. Eine quantitative Bestimmung des Urineiweiß sowie ein Differenzialblutbild (auch zum Ausschluss einer Eosinophilie) wurden nicht vorgenommen.

Bei den weiterhin verabreichten Medikamenten ist Colchizin erwähnenswert.

Diskussion

Zum Leberversagen

Eine Therapie mit Febuxostat ist relativ häufig mit einer Erhöhung der Leberwerte assoziiert. Im vorliegenden Fall kam es in einer Medikationspause zur Normalisierung der unter Therapie erhöhten Werte. Eine Reexposition führte zu einem akuten Leberschaden mit eingeschränkter Syntheseleistung. Akute Leberschädigungen sind als seltenes Ereignis in der Fachinformation (1) aufgeführt. Nach Absetzen der Medikation kam es zu einer raschen Besserung der Befunde.

Die Ergebnisse der im auswärtigen Krankenhaus abgenommenen Hepatitis-Serologie werden nicht berichtet. Autoantikörperuntersuchungen ergaben keinen Hinweis auf eine Autoimmunhepatitis.

Der Verlauf mit Transaminasenerhöhung unter Febuxostat, Normalisierung in der Medikationspause, akuter Leberschädigung bei Reexposition mit erneuter, rascher Besserung nach Absetzen spricht deutlich für einen kausalen Zusammenhang zwischen Febuxostat-Medikation und akuter Leberschädigung.

Im RUCAM-Score (4) erreicht die berichtete Konstellation allerdings nur 11 Punkte = Zusammenhang möglich. Dies ist im Wesentlichen darauf zurückzuführen, dass die Ergebnisse der offensichtlich durchgeführten Hepatitis-Serologie nicht berichtet wurden. Die Combined Causality Method des Lareb (5) ergibt mit 90 % eine wahrscheinliche bis sichere Korrelation. Die Kasuistik bestätigt die bereits in der Fachinformation aufgeführten Warnhinweise zu hepatotoxischen Nebenwirkungen einer Febuxostat-Therapie.

Colchicin kommt prinzipiell ebenfalls für die Auslösung eines Leberversagens infrage. Die Besserung der Werte unter fortgesetzter Therapie spricht aber gegen dieses Medikament als Verursacher.

Zum Nierenversagen

Für eine akute interstitielle Nephritis spricht der Reexpositionsversuch mit Zeichen einer Unverträglichkeitsreaktion auf Febuxostat, außerdem die deutliche Besserung des Kreatinins unter Prednison und nach Absetzen des Medikaments. Dagegen spricht vor allem, dass keine Proteinurie dokumentiert ist und zu viele konkurrierende mögliche Ursache des Nierenversagens bestehen. Ein hepatorenales Syndrom bei akutem Leberversagen, eine Sepsis (Procalcitonin stark erhöht) und eine dekompensierte Herzinsuffizienz (kar-

diorenales Syndrom) oder auch eine sequenzielle Nephronblockade als prärenale Ursache eines Nierenversagens (Besserung des Kreatinins unter Volumengabe) passen auch nicht zu einer interstitiellen Nephritis.

Eine Recherche in der UAW-Datenbank des deutschen Spontanerfassungssystems ergab für Febuxostat 303 genannte Nebenwirkungen bei 195 Fallberichten. Hier wurde 20-mal über eine akute, 2-mal über eine chronische Nierenschädigung berichtet. Eine akute interstitielle Nephritis wird nicht explizit beschrieben.

Unseres Wissens sind akute interstitielle Nephritiden unter Febuxostat bisher nicht beschrieben. Ein Artikel beschreibt ein Leber- und Nierenversagen mit einer systemischen Reaktion mit Eosinophilie (6). Somit ist eine interstitielle Nephritis im vorliegenden Falle zwar möglich, aber aus unserer Sicht wenig wahrscheinlich.

Fazit für die Praxis

Die Auslösung eines Leberversagens durch die Gabe von Febuxostat ist im vorliegenden Fall wahrscheinlich. Ob das Nierenversagen im Zusammenhang mit dem Leberversagen oder als eigenständige Reaktion auf das

Febuxostat aufgetreten ist, bleibt unklar. Verdachtsfälle von Leber- und/oder Nierenschäden unter Febuxostat sollten der AkdÄ mitgeteilt werden unter: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung>.

Literatur

- 1 Berlin-Chemie AG: Fachinformation "Adenuric®". Stand: Dezember 2015.
- 2 Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Febuxostat. Dtsch Arztebl 2014; 111: Beilage "Wirkstoff aktuell" 5/2014.
- 3 Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2016.
- 4 Danan G, Benichou C: Causality assessment of adverse reactions to drugs – I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. J Clin Epidemiol 1993; 46: 1323-1330.
- 5 Oosterhuis I, Zweers P, Rumke H, Hansma A: A combined causality method for spontaneous reports of ADRs on drugs and vaccines. Drug Saf 2015; 38: 935.
- 6 Chou HY, Chen CB, Cheng CY et al.: Febuxostat-associated drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). J Clin Pharm Ther 2015; 40: 689-692.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von M. Zieschang verneint.

U. Rosien erhielt Honorare für Fortbildungsveranstaltungen und Vorträge von Falk Foundation, AbbVie/Abbott und Olympus.

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

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

Gynäkomastie als unerwünschte Arzneimittelwirkung

Zusammenfassung

Bericht über häufig im Spontanerfassungssystem unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) genannte Arzneimittel, welche Gynäkomastie als Nebenwirkung induzieren können.

Höffler, D.

Abstract

Summary on drugs frequently reported to induce gynaecomastia in the spontaneous adverse effects (AE) reporting system.

Gynäkomastie ist eine benigne Proliferation männlichen Brustdrüsengewebes. Medikamente sollen für 10–25 % aller Gynäkomastie-Fälle verantwortlich sein (1).

Eine umfangreiche Literaturübersicht zu diesem Thema wurde 2015 publiziert (2). Sie stützt sich auf über 50 Literaturstellen, in denen als UAW eine Gynäkomastie genannt ist. Die Autoren fanden 159 Fälle bei 41 Medikamenten. In rund 60 % der Fälle war diese UAW einseitig, zumindest anfangs. Ältere Männer waren eher befallen als jüngere. Die Remissionsrate (nach Absetzen des verdächtigten Medikamentes) war mit rund 80 % hoch. Eine hormonale Veränderung war eher selten. Wenn sie sich nachweisen ließ, war ein erhöhtes Östradiol/Testosteron-Verhältnis vorhanden. Im Allgemeinen lässt sich aber das Phänomen nicht durch Hormonveränderungen erklären. Somit bleibt die Pathophysiologie offen. Dies lässt sich ja bereits aus der oft einseitigen Entwicklung ableiten. Verordnungszahlen wurden nicht in Relation zu den gemeldeten Nebenwirkungen gesetzt. Immerhin weisen sie hin auf eine große Häufigkeit bei Omeprazol und (dem heute selten verordneten) Cimetidin. Eine Sonderstellung nimmt Spironolacton ein. In mehreren Studien wurde berichtet, dass alle Patienten mit Leberzirrhose und Aszites eine Gynäkomastie entwickelten. Wurde Aldosteron bei einer Hypertonie verordnet, lag die Inzidenz wesentlich niedriger. Dies liegt dann womöglich an der deutlich geringeren Dosis in dieser Indikation.

Eine neuere Übersicht (1) stützt sich auf Angaben des Neuseeländischen Centre for Adverse Reaction Monitoring (CARM). Ihr lagen 124 Berichte vor. Die 81 Fälle, in denen ein Medikament dreimal oder mehr genannt wurde, gliedern sich wie folgt auf:

1. Spironolacton 28-mal
 2. Omeprazol 10-mal
 3. Cimetidin, Ranitidin, Risperidon, Simvastatin je 7-mal
 4. Digoxin 6-mal
 5. Atorvastatin, Finasterid, Methyldopa je 3-mal
- (nur Meldungen von drei und mehr angegeben, das sind rund zwei Drittel der Eingänge).

Dies war Anlass, das Spontanerfassungssystem der AkdÄ abzufragen. Wir fanden 437 Meldungen über Gynäkomastie als UAW. Diese bezogen sich auf:

1. Finasterid: 36 Meldungen
2. Spironolacton: 29 Meldungen

3. Risperidon: 20 Meldungen
4. Hydrochlorothiazid: 16 Meldungen
5. Olanzapin, Amisulprid, Ramipril, Ranitidin: je 11 Meldungen
6. Omeprazol: 10 Meldungen
(nur Meldungen von 10 und mehr angegeben, also nur rund ein Drittel der gesamten Eingänge).

Dass sich Finasterid und Spironolacton in beiden Verzeichnissen in hoher Zahl befinden, bedarf keines Kommentars. Dass aber Omeprazol und Ranitidin in beiden Fällen aufgeführt werden, erstaunt. Die relative Häufigkeit von Omeprazol ist wohl nicht jedem Arzt geläufig. Sie ist auch in der Fachinformation nicht verzeichnet. Immerhin wurde sie schon vor mehr als 15 Jahren in einem Leserbrief an das New England Journal of Medicine (3) beschrieben. Die Autoren fanden damals keine hormonale Anomalie (Testosteron, Östradiol, FSH, LH, Progesteron, Prolaktin jeweils im Normbereich). Eine eigene Literaturrecherche ergab, dass für Esomeprazol und Rabeprazol keine Angaben zur Gynäkomastie vorhanden sind. Für Pantoprazol und Lanzoprazol findet sich je nur eine Literaturangabe. Die Gynäkomastie ist offenbar kein „Gruppenphänomen“ der PPIs. Tritt also eine Gynäkomastie unter Omeprazol auf und ist ein PPI indiziert, kann ein Versuch mit einem anderen PPI empfohlen werden. Die Cholesterinsenker Simvastatin und Atorvastatin wurden in Deutschland nicht mit dieser UAW in Zusammenhang gebracht. Bei Risperidon wird die Gynäkomastie als UAW jedoch genannt.

Nicht selten tritt die Gynäkomastie erst nach längerer Gabe des Medikamentes auf. Es kommt also – wie so oft in der Medizin – auf das „daran Denken“ an.

Bestätigt sich bei der körperlichen Untersuchung eine einseitige oder beidseitige Vergrößerung der Brustdrüse beim Mann, muss ein Mammakarzinom ausgeschlossen werden (Mammographie, Mamma-Sonographie, evtl. MRT). Bestätigt sich die Gynäkomastie, ist das Absetzen oder der Wechsel des Medikamentes die beste Maßnahme. Schließlich kommen aber auch radiologische und als letzte Option chirurgische Methoden infrage.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Fazit für die Praxis

Bekommt ein Mann im Bereich der Brustwarzen Beschwerden, so muss zunächst einmal durch Inspektion und Palpation festgestellt werden, ob eine Gynäkomastie vorliegt. Ist dies der Fall, muss ein Mammakarzinom ausgeschlossen werden, wenn nötig durch bildgebende Verfahren. Die Medikamentenanamnese sollte unter

anderem die oben genannten Medikamente berücksichtigen. Können sie nicht abgesetzt oder ersetzt werden, sind Bestrahlung und notfalls chirurgische Entfernung angesagt. Tritt die Gynäkomastie unter Omeprazol auf (was nicht ganz selten ist), sollte ein anderer PPI gegeben werden.

Literatur

- 1 New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority: Drug-induced gynaecomastia. Prescriber Update 2016; 37: 37-38.
- 2 Nuttal FQ, Warriar RS, Gannon MC: Gynecomastia and drugs: a critical evaluation of the literature. Eur J Clin Pharmacol 2015; 71: 569-578.
- 3 Santucci L, Farroni F, Fiorucci S, Morelli A: Gynecomastia during omeprazole therapy. N Engl J Med 1991; 324: 635.

Prof. Dr. med. Dietrich Höffler, Darmstadt
dhoeffler@t-online.de

Beim Impfen an die Bursa subacromialis denken!

Zusammenfassung

Wir referieren einen australischen Artikel (1), in dem über zwei Patientinnen berichtet wird, die durch eine zu hohe Injektion beim Impfen Schulterbeschwerden bekamen.

Höffler, D.

Abstract

We report on an Australian article (1) regarding two patients suffering from shoulder injury related to vaccine administration.

Australische Autoren (1) berichten über zwei Fälle einer schweren Schulterentzündung nach Impfungen. In einem Fall handelte es sich um eine 82-jährige Frau, die ein 23-valentes Pneumokokken-Polysaccharid erhielt, und im zweiten um eine 23-jährige Frau, die die Erwachsenenimpfung gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis bekam. Die Autoren recherchierten zu der Frage, was zu diesem Komplex (Impfen, Schulterentzündung) bereits veröffentlicht wurde. Sie fanden 22 weitere Fälle (19 w/ 5 m).

Soweit die Autoren es überprüfen konnten, wurde in ihren beiden und den bereits veröffentlichten Fällen die Bursa subacromialis bei der Impfung getroffen. Es kam zu einer aseptischen Entzündung dieses sehr wichtigen Schleimbeutels. Die Folgen waren teilweise dramatisch: Es wurde das Gelenk freigelegt und gespült. Oft halfen Kortisoninjektionen. In der Mehrzahl der Fälle reichte allerdings eine konservative Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika. Die Beschwerden konnten bis zu einem halben Jahr anhalten.

Eine hervorragende Publikation in deutscher Sprache mit einer Zusammenfassung von 35 Fällen der Literatur wurde erst im September letzten Jahres vom Paul-Ehrlich-Institut im „Bulletin zur Arzneimittelsicherheit“ veröffentlicht (2).

Da dieser seltene, aber ernste Zwischenfall leicht vermeidbar ist, hier eine detaillierte Beschreibung, wie er zu vermeiden ist:

Der zu Impfende winkelt seinen Arm ab und stützt sich mit der Hand auf die Hüfte. Der Arzt legt seinen Zeigefinger unterhalb des Schultergelenkes etwa dahin, wo die Bursa subacromialis liegt. Den abgespreizten Daumen legt der Arzt auf den Oberarm des Patienten. So entsteht ein Dreieck. In der Mitte des Dreiecks liegt dann die optimale Stelle für die Impfung (siehe Abbildung 1).



Abbildung 1:
So finden Sie die optimale Stelle
für die Impfung am Oberarm.

Foto: M. Zieschang

Fazit für die Praxis

Wird die Impfung am Oberarm vorgenommen, muss daran gedacht werden, auf keinen Fall die Bursa subacromialis zu treffen.

Literatur

- 1 Cross GB, Moghaddas J, Buttery J et al.: Don't aim too high: avoiding shoulder injury related to vaccine administration. *Aust Fam Physician* 2016; 45: 303-306.
- 2 Streit R, Rocha F, Mentzer D, Keller-Stanislawski B: Schulterverletzung nach Impfung (SIRVA). *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 2016; 3: 10-14.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Dietrich Höffler, Darmstadt
dhoeffler@t-online.de

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

„Aus der UAW-Datenbank“ Akzidentelle Überdosierung von Colchicin mit Todesfolge

Nachdruck aus: Deutsches Ärzteblatt 2017; 114: A 96-97

Akute Gichtanfälle werden mit Prednisolon und/oder nichtsteroidalen Antiphlogistika behandelt. Als Mittel zweiter Wahl wird Colchicin eingesetzt (1). Zugelassen ist Colchicin in Deutschland nur für diese Indikation (2;3). Es wird off-label jedoch auch in anderen Indikationen (z. B. familiäres Mittelmeerfieber, Morbus Behçet) eingesetzt (4-6). Im Jahr 2015 umfasste sein Verordnungsvolumen zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherungen 5,6 Millionen definierter Tagesdosen (7).

Der AkdÄ wurde der Fall eines 73-jährigen Patienten gemeldet, der an Gicht mit rezidivierenden Gichtanfällen litt. Ferner bestanden ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ 2, eine arterielle Hypertonie, eine Hyperlipidämie, eine koronare Herzkrankheit sowie ein paroxysmales Vorhofflimmern. Zur Behandlung der Gichtanfälle hatte er eine 100-ml-Flasche Colchicin-Lösung im Haus. Nichtsteroidale Antiphlogistika hatte er in der Vorgeschichte nicht vertragen, Glucocorticoide wurden wegen des Diabetes mellitus als ungünstig angesehen. Die aktuelle Begleitmedikation bestand aus Saxagliptin, Metformin, zwei Insulinpräparaten, Hydrochlorothiazid, Valsartan, Amlodipin, Lercanidipin, Metoprolol, Digitoxin, Moxonidin, Rivaroxaban, Simvastatin, Allopurinol, Ethylhydrogenfumarat, Dimethylfumarat, bedarfsweise Zopiclon sowie Dorzolamid- und Timolol-haltigen Augentropfen.

Wegen Schmerzen im Vorfuß hatte der Patient nachts um drei Uhr etwa 50 ml Colchicin (entsprechend 25 mg) eingenommen. Warum der gut aufgeklärte Patient so viel Colchicin eingenommen hat, ist unklar. Hinweise auf eine suizidal intendierte Einnahme von Colchicin gab es nicht.

Zwölf Stunden nach der Einnahme von Colchicin alarmierte er den Rettungsdienst wegen Unterbauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kopf- und Gliederschmerzen sowie Schweißausbrüchen. In der Notaufnahme bestand eine hypertensive Entgleisung.

Er wurde notfallmäßig wegen einer Intoxikation mit Colchicin auf die Intensivstation aufgenommen. Da es kein spezifisches Antidot gibt, erfolgte eine symptomatische Therapie. Aufgrund respiratorischer Erschöpfung bei zunehmender Agitiertheit musste der Patient rasch intubiert werden. Ferner war wegen einer instabilen hämodynamischen Situation eine hochdosierte Behandlung mit Katecholaminen erforderlich. Wegen erhöhter Entzündungsparameter erfolgte eine kalkulierte Antibiotikatherapie mit Piperacillin und Tazobactam.

Trotz der intensivmedizinischen Bemühungen entwickelte der Patient im weiteren Verlauf ein therapierefraktäres Multiorganversagen mit Nieren- und Leberversagen, respiratorischer Insuffizienz und metabolischer Azidose. Er verstarb circa 50 Stunden nach der Einnahme von Colchicin.

Colchicin wird nach oraler Einnahme rasch aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und in alle Gewebe verteilt. Es wird hauptsächlich durch hepatische Metabolisierung (insbesondere über CYP3A4) eliminiert. Colchicin und seine Metabolite unterliegen dabei einem enterohepatischen Kreislauf. Ein relevanter Anteil wird unverändert renal ausgeschieden. Die Clearance ist bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion reduziert. Wechselwirkungen bestehen unter anderem mit Inhibitoren von P-Glycoprotein, da dessen Hemmung sowohl zu einer erhöhten Absorption von Colchicin als auch zu einer verminderten Ausscheidung führen kann, und mit Inhibitoren von CYP3A4 (2;3;5;8). Im vorliegenden Fall bestand eine umfangreiche Begleitmedikation, die möglicherweise komplexe Wechselwirkungen zur Folge hatte.

Als Metaphaseninhibitor blockiert Colchicin die Ausbildung und den Umbau des Zytoskeletts. Dadurch hemmt es die Zellteilung und die Migration z. B. von Leukozyten. Seine therapeutische Wirkung beim Gichtanfall scheint auf einer Hemmung der Invasion von Leukozyten in den Gichttherd zu bestehen (2;3).

Colchicin besitzt eine geringe therapeutische Breite. Eine Gesamtdosis von 8 mg innerhalb von 24 Stunden bzw. von 12 mg pro Gichtanfall darf nicht überschritten werden. Ein Milliliter der Lösung bzw. eine Tablette enthalten jeweils 0,5 mg Colchicin. Das heißt, die maximale Dosierung pro 24 Stunden beträgt 16 ml oder 16 Tabletten à 0,5 mg (2;3). Toxische Symptome treten zunächst an Organen und Geweben mit hoher Proliferationsrate auf (z. B. Gastrointestinaltrakt). Akute Intoxikationen kommen bei Erwachsenen nach Einnahme von circa 20 mg vor, letale Verläufe wurden aber auch bei therapeutischer Dosierung beobachtet. Die Symptome beginnen nach etwa zwei bis fünf Stunden. Im Vordergrund steht eine hämorrhagische Enteritis mit Übelkeit, Erbrechen, Tenesmen, Koliken und Diarrhoen, welche zu Elektrolytstörungen und metabolischer Azidose führen können. Der Tod durch Atemlähmung oder Herzversagen tritt in der Regel nach zwei bis drei Tagen ein (2;3). Wird die akute Vergiftung überlebt, so können eine Alopezie persistieren und eine Rebound-Leukozytose auftreten (2;3;5;8). Tabelle 1 zeigt den typischen, phasenhaften Ablauf einer Colchicin-Vergiftung.

Tabelle 1: Phasenhafter Verlauf der Colchicin-Vergiftung (nach (5;8-10))

Phase	Symptome
Gastrointestinale Phase 0–24 Stunden nach Einnahme	Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Elektrolytstörungen, Hypovolämie, Tachypnoe, Leukozytose
Multiorganversagen 1–7 Tage nach Einnahme	Knochenmarksuppression, metabolische Azidose, Herzrhythmusstörungen, Herzversagen, Lungenversagen (acute respiratory distress syndrom, ARDS), Leberversagen, Nierenversagen, sekundäre Sepsis, Gerinnungsstörungen, neuromuskuläre Symptome, Bewusstseinsstörungen, Tod
Erholungsphase 7–21 Tage nach Einnahme	Erholung der Organsysteme, Rebound-Leukozytose, Alopezie

Die Behandlung einer Überdosierung von Colchicin erfolgt rein symptomatisch, da es kein spezifisches Antidot gibt. Primär sollte eine Giftentfernung durch Herbeiführen von Erbrechen, Magenspülung sowie die Gabe von medizinischer Kohle angestrebt werden (2;3). Allerdings wird der Erfolg dieser Maßnahmen durch die rasche Resorption limitiert.

Einige Autoren empfehlen wegen des enterohepatischen Kreislaufs die wiederholte Gabe von Kohle (5;8;10).

In der Literatur finden sich zahlreiche Berichte zu akzidentellen (8;11;12) oder intendierten Intoxikationen (8-11;13), teilweise mit Todesfolge. In der UAW-Datenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) liegen etwa 90 Fallberichte zu Colchicin vor. Am häufigsten wurden Diarrhoe, Erbrechen, Abdominalschmerz und Übelkeit berichtet. Zu akzidenteller und intendierter Überdosierung liegen einzelne Fallberichte vor (14). Das Problem der Überdosierung mit Colchicin ist vor allem bei den Gifteinformationszentralen gut bekannt: Eine Auswertung des Gifteinformationszentrums Erfurt ergab 71 Fälle mit Colchicin-haltigen Arzneimitteln in den Jahren 1994 bis 2015. Davon wurden 38 Fälle als Medikationsfehler eingeschätzt (15). Es ist jedoch von einer erheblichen Dunkelziffer auszugehen, da toxische Symptome durch Colchicin oftmals nicht als solche erkannt werden. In einer retrospektiven Auswertung von Akten von Patienten, die während eines stationären Aufenthalts verstorben waren und eine Medikation mit Colchicin aufwiesen, wurde bei 13 von 37 Patienten eine Mitverursachung durch Colchicin zumindest als möglich eingeschätzt. Einige Patienten erhielten interagierende Arzneimittel oder eine für die individuelle Nierenfunktion zu hohe Dosierung (4). Mangelndes Wissen der Patienten über die Risiken von Colchicin kann zu Überdosierungen beitragen. In einer Befragung von Patienten, die mit Colchicin behandelt worden waren, hatten einige Teilnehmer unzureichende Kenntnisse zur Dosierung und zu Nebenwirkungen von Colchicin. Insbesondere die maximale Tagesdosis war vielen nicht bekannt. (16).

Da die 100-ml-Flasche genügend Colchicin für mehrere letale Intoxikationen enthält, wäre nach Einschätzung der AkdÄ eine Begrenzung der Abgabemenge sinnvoll. Darüber hinaus ist aus Sicht der AkdÄ die Darreichungsform als Tropfen generell entbehrlich. Bei Einnahme einer Flüssigkeit könnte eher unkritisch eine zu hohe Dosierung eingenommen werden. In der vorliegenden Kasuistik hat der Patient 50 ml der Lösung zu sich genommen, was etwa einem großen Schluck entspricht. Dieselbe Dosis ist in 50 Tabletten enthalten – eine Menge, die versehentlich wohl selten eingenommen wird. In einigen Ländern ist die Menge begrenzt, die auf einmal verschrieben und ausgegeben werden kann (8), oder es werden niedrigere maximale Tagesdosen angewandt als in Deutschland (16). So wurde kürzlich auch in Frankreich wegen des Risikos der Überdosierung ein neues Dosierungsschema festgelegt: Die maximale Tagesdosis beträgt hier nun am ersten Tag 3 mg und wird an den folgenden Tagen reduziert (17). Dies erscheint vor dem Hintergrund sinnvoll, dass tödliche Intoxikationen bereits bei Dosierungen von 6 bis 7 mg beobachtet wurden (2;3;8).

Zusammenfassung

Der hier dargestellte Fall, weitere Berichte aus der Literatur und Informationen der Gifteinformationszentralen zeigen, dass trotz bestehender Warnhinweise in den Fach- und Gebrauchsinformationen weiterhin akzidentelle Überdosierungen von Colchicin vorkommen, die schwerwiegende Folgen für die Betroffenen haben können. Um dieses Risiko zu vermindern, scheint neben der Aufklärung der Patienten eine Begrenzung der Abgabemenge (Packungsgröße nur zur Behandlung *eines* akuten Gichtanfalls ausreichend) sinnvoll. Be-

stehende Kontraindikationen (z. B. eingeschränkte Nierenfunktion, Lebererkrankungen) und mögliche Wechselwirkungen (insbesondere mit Inhibitoren von P-Glycoprotein oder CYP3A4) sollten bei der Verordnung beachtet werden. Keinesfalls sollten die zugelassenen Maximaldosierungen überschritten werden.

Falls Sie eine akzidentelle Überdosierung und andere unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit der Behandlung mit Colchicin beobachtet haben, bittet die AkdÄ dies zu melden, um so mögliche weitere Risikofaktoren identifizieren zu können.

Literatur

- 1 Engel B, Prautzsch H: Akute Gicht in der hausärztlichen Versorgung: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053_032bl_S1_akute_Gicht_2014-05.pdf (letzter Zugriff: 7. November 2016). AWMF-Leitlinie, Registernummer 053 - 032b. Stand: 30. September 2013.
- 2 Johannes Bürger Ysatisfabrik GmbH: Fachinformation "Colchicum-Dispert® Überzogene Tabletten". Stand: November 2013.
- 3 Johannes Bürger Ysatisfabrik GmbH: Fachinformation "Colchysat® Bürger". Stand: November 2013.
- 4 Mullins M, Cannarozzi AA, Bailey TC, Ranganathan P: Unrecognized fatalities related to colchicine in hospitalized patients. *Clin Toxicol (Phila)* 2011; 49: 648-652.
- 5 Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR et al.: Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clin Toxicol (Phila)* 2010; 48: 407-414.
- 6 Timmann C, Schmacher J, Lamprech P et al.: Genetisch bedingte Fiebersyndrome. *Klinik, Genetik, Diagnose und Therapie. Dtsch Arztebl* 2004; 101: A 3262-3269.
- 7 Mühlbauer B, Schmidt G: Gichtmittel. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2016; 481-484.
- 8 Jayaprakash V, Ansell G, Galler D: Colchicine overdose: the devil is in the detail. *N Z Med J* 2007; 120: U2402.
- 9 Iosfina I, Lan J, Chin C et al.: Massive colchicine overdose with recovery. *Case Rep Nephrol Urol* 2012; 2: 20-24.
- 10 Little A, Tung D, Truong C et al.: Colchicine overdose with coingestion of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *CJEM* 2014; 16: 252-256.
- 11 Levsky ME, Miller MA, Masneri DA, Borys D: Colchicine exposures: the Texas experience. *South Med J* 2008; 101: 480-483.
- 12 Yamazaki A, Iranami H, Nishikawa K: Severe colchicine intoxication after self-administration of colchicine concomitantly with loxoprofen. *J Anesth* 2013; 27: 483-484.
- 13 Aghabiklooei A, Zamani N, Hassanian-Moghaddam H et al.: Acute colchicine overdose: report of three cases. *Reumatismo* 2013; 65: 307-311.
- 14 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Datenbank Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/RisikenMelden/uawDB/_node.html. Letzter Zugriff: 7. November 2016.
- 15 Stürzebecher A, Liebetrau G, Deters M, Hentschel H: Trend of colchicine exposures reported to the Poisons Information Centre Erfurt Poster auf dem 36. Internationalen Kongress der European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (EAPCCT); Madrid, 24.-27. Mai 2016.
- 16 Rebello C, Thomson M, Bassett-Clarke D, Martini N: Patient awareness, knowledge and use of colchicine: an exploratory qualitative study in the Counties Manukau region, Auckland, New Zealand. *J Prim Health Care* 2016; 8: 140-148.
- 17 Laboratoires Mayoly Spindler: Colchicine opocalcium® 1 mg et Colchimax®: rappel des règles de bon usage pour limiter les risques de surdosages graves. Lettre aux professionnels de santé; Juli 2016.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin
info@akdae.de

In eigener Sache

Zum Umgang mit Off-Label-Use in der Palliativmedizin

„Palliativmedizin bietet durch klinische Behandlung, Versorgung und Unterstützung eine Vorbeugung und Linderung von Leiden für Menschen mit einer lebenslimitierenden oder lebensbedrohenden Erkrankung.“ (1).

Will man die Leiden dieser Patienten vermindern, ist eine medikamentöse Therapie in der Regel unerlässlich. Nur selten sind Arzneimittel in diesen Indikationen dann aber auch zugelassen. Benützt man Medikamente in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten, spricht man von einem Off-Label-Use. Dieser kann mit mehr Nebenwirkungen und Risiken verbunden sein, da für diesen Gebrauch keine Studien vorliegen. Medikamente sind dann nicht automatisch zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnungsfähig, es bestehen besondere Anforderungen zur Dokumentations- und Aufklärungspflicht, das Haftungsrisiko geht vom pharmazeutischen Unternehmer auf den Arzt über.

Zu diesen und anderen Problemen will die Broschüre „Zum Umgang mit Off-Label-Use in der Palliativmedizin“ (2) eine Hilfe bieten. Sie ist das Ergebnis eines Expertenworkshops zu diesem Thema, der im Januar 2016 in München stattfand.

Herausgeber sind Constanze Rémi und Prof. Dr. Claudia Bausewein von der Arzneimittelinformation Palliativmedizin und Zentralstelle Off-Label-Use der Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin des Klinikums der Universität München sowie die Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V. Unterstützt wurden sie dabei von der Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände, dem Aktionsbündnis Patientensicherheit und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.

Definitionen und Begriffe werden erläutert, rechtliche Rahmenbedingungen genannt, Risiken und Chancen diskutiert. Praktische Beispiele, Tabellen und Flussdiagramme stellen knapp und informativ die Probleme dar, zeigen aber auch Lösungswege auf und münden in Empfehlungen für die Praxis. Jedem, der in der Palliativmedizin Medikamente verordnet, sei die Lektüre dieser Broschüre wärmstens empfohlen. Sie kann über die untenstehende Adresse als PDF-Datei kostenfrei heruntergeladen werden (2).

Literatur

- 1 Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin: Definitionen zur Hospiz- und Palliativversorgung: https://www.dgpalliativmedizin.de/images/DGP_GLOSSAR.pdf (letzter Zugriff: 15. März 2017). Stand: 2016.
- 2 Rémi C, Bausewein C, Arzneimittelinformation Palliativmedizin und Zentralstelle Off-Label-Use, Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e. V. (Hrsg.): Zum Umgang mit Off-Label-Use in der Palliativmedizin: https://www.dgpalliativmedizin.de/images/161212_Offlabel_online.pdf (letzter Zugriff: 15. März 2017). Stand: Dezember 2016.

Zieschang, M.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Fortbildungsveranstaltungen und Symposien der AkdÄ 2017 und 2018

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

07.06.2017 – Symposium der AkdÄ im Rahmen der Medizinischen Fortbildungstage Thüringen
14.00–16.15 Uhr
Tagungsort: Kaisersaal Erfurt, Futterstrasse 15/16, 99084 Erfurt

23.09.2017 – 6. Fortbildungskongress gemeinsam mit der Ärztekammer Berlin
09.00–17.00 Uhr
Tagungsort: Ärztekammer Berlin, Friedrichstraße 16, 10969 Berlin
Weitere Informationen und Anmeldung:
https://www.aerztekammer-berlin.de/10arzt/25_Aerztl_Fb/13_Fortbildungskongress_der_AEKB/6_Fortbildungskongress_2017/6_Fortbildungskongress_2017.html

11.10.2017 – Gemeinsame Fortbildungsveranstaltung mit der Ärztekammer Berlin und der Apothekerkammer Berlin
19.30–21.00 Uhr
Tagungsort: Hörsaal im Kaiserin-Friedrich-Haus, Robert-Koch-Platz 7, 10115 Berlin

18.10.2017 – Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit der Ärztekammer und der KV des Saarlandes
15.00–18.00 Uhr
Tagungsort: Kassenärztliche Vereinigung Saarland, Großer Sitzungssaal, Europaallee 7–9, 66113 Saarbrücken

27.01.2018 – Fortbildungsveranstaltung im Rahmen des 53. Ärztekongress der Fachmesse Medizin
Uhrzeiten noch nicht bekannt
Tagungsort: Landesmesse Stuttgart, Messepiazza 1, 70629 Stuttgart

10.10.2018 – Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit der Ärztekammer und der KV Nordrhein
15.00–18.00 Uhr
Tagungsort: Ärztekammer Nordrhein, Großer Vortragssaal im Hause der Ärzteschaft, Tersteegenstraße 9, 40474 Düsseldorf

Wissenschaftliches Programm:

Neue Arzneimittel – ein Überblick ■ Neue orale Antikoagulanzen ■ Fallbeispiele aus der Pharmakovigilanz ■ Medikationsfehler ■ Aktuelle Aspekte in der Pharmakotherapie der COPD ■ Biosimilars: Was Ärztinnen und Ärzte über ihre Zulassung und Verordnung wissen sollten

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, 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 130 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

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

Geschäftsstelle

PD Dr. med. Marios Paulides
 Dr. rer. nat. Heribert Düppenbecker

Grafik & Layout, Satz, Schlussredaktion

Dipl.-Biol. Henry Pachtl

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
 www.akdae.de
 ISSN 0939-2017



Arzneiverordnung in der Praxis
 ist Mitglied der International
 Society of Drug Bulletins
 (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.

Alle Artikel, die in dieser Zeitschrift veröffentlicht werden, sind urheberrechtlich geschützt, alle Rechte vorbehalten. Ohne schriftliche Erlaubnis des Verlages ist es verboten, Teile der Zeitschrift in irgendeiner Form zu reproduzieren.

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2017

