



Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 44 – Ausgabe 3

Juli 2017

| | |
|--|-----|
| EDITORIAL | 111 |
| ÜBERSICHTSARBEITEN | |
| Unerwünschte Wirkungen von DPP-4-Inhibitoren | 112 |
| Medikamentöse Behandlung aktiver chronisch entzündlicher Darmerkrankungen | 123 |
| Weihrauch zur Behandlung der Arthrose? | 132 |
| Antibiotic Stewardship (ABS): rationale Antibiotikaverordnung sicherstellen | 135 |
| KOMMENTAR | |
| Isolierte distale Venenthrombose – antikoagulieren oder nicht antikoagulieren? | 144 |
| Adaptive Pathways – steht ein Paradigmenwechsel in der Arzneimittelzulassung und Arzneimittelsicherheit bevor? | 147 |
| FALLBERICHTE | |
| Letal verlaufene akute Hepatitis E unter Vedolizumab | 155 |
| UPDATE – NEUE ARZNEIMITTEL | |
| Opicapon (Ongentys®) (frühe Nutzenbewertung) | 158 |
| IN EIGENER SACHE | |
| Fragen und Antworten zum Einsatz von Cannabis in der Medizin | 161 |
| Fortbildungsveranstaltungen und Symposien der AkdÄ 2017 und 2018 (Auswahl) | 162 |

Editorial

Rosien, U.

Zwei Beiträge der aktuellen Ausgabe der AVP befassen sich mit der **Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED)**. Wie in der Übersichtsarbeit zu den Therapieoptionen ausgeführt, waren die CED noch in der Mitte des letzten Jahrhunderts lebensbedrohliche Erkrankungen mit einer Sterblichkeit von bis zu 50 %. Durch eine medikamentöse Suppression des Immunsystems konnte im Verlauf der nachfolgenden Jahrzehnte die Lebenserwartung der Patienten mit CED der Normalbevölkerung angeglichen werden. Lange Zeit war das Armentarium der Behandlungsmöglichkeiten beschränkt auf Kortison, Thiopurine, Calcineurinantagonisten und Methotrexat. In Studien zu Langzeitverläufen der Erkrankungen ließ sich nicht belegen, dass diese Substanzen Einfluss auf die Operationshäufigkeit bei CED hatten. Mit der Einführung der Antikörpertherapie in die Behandlung Mitte der Neunzigerjahre konnte erstmalig eine relative Reduktion der Operations- und Hospitalisationshäufigkeit unter intensivierter Immunmodulation gezeigt werden. Aufgrund der Zunahme der Prävalenz chronisch entzündlicher Darmerkrankungen ist die absolute Zahl der Eingriffe in den letzten Jahren allerdings konstant geblieben. Die Behandlungskosten bei Einsatz von Immunmodulatoren können erheblich sein (bis 40.000 € pro Jahr); dieser Aspekt der modernen Medizin wurde im Editorial der letzten Ausgabe der AVP diskutiert. Trotz der Fortschritte der medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten muss nach aktuellen Daten fast jeder dritte Patient im ersten Jahr der Erkrankung stationär behandelt werden; auf die nachfolgenden Jahre betrachtet, betrifft es die Mehrheit der Patienten, die einer stationären Behandlung bedarf. Immunmodulative Therapie bedeutet intensive Voruntersuchungen und aufmerksame Verlaufsbeobachtung durch einen in dieser Behandlung erfahrenen Arzt. Der Patient unter Therapie mit Immunmodulatoren muss lernen, sich vorbeugend zu verhalten; dies zeigt der ebenfalls in dieser Ausgabe publizierte **Fallbericht einer fatal verlaufenen akuten Hepatitis E** unter einer Therapie mit Vedolizumab. Wie immer, ist es kaum möglich, bei einer nicht seltenen Infektionserkrankung wie der Hepatitis E im Individualfall eine Kausalität mit einer immunsuppressiven Therapie herzustellen. Trotzdem zeigt der Fall, dass sich auch Jahre nach einer „konventionellen“ Zulassung eines Medikaments Hinweise auf relevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen ergeben können. Die UAW-Datenbank ist gefüllt mit solchen individuellen Fällen.

Vor diesem Hintergrund müssen auch die **Adaptive Pathways** betrachtet werden. Ein weiterer Beitrag in dieser Ausgabe erläutert den Wunsch der Industrie und mancher Patientengruppen nach der raschen Einführung neuer Medikamente und das erhebliche Risikopotenzial, das ein solches Vorgehen für die Gesundheit unserer Patienten haben kann. Dies ist keine Kritik an Entwicklung und Einführung neuer und potenter Medikamente. Naturheilmittel sind keine Alternative, wie der Beitrag zu Weihrauch zeigt. **Weihrauch** gehört mit seiner hemmenden Wirkung auf die Interleukine dabei noch zu den Substanzen mit nachgewiesener Wirksamkeit bei rheumatoider Arthritis und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Diese liegt aber bestenfalls im Bereich der am geringsten wirkenden Medikamente.

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

Übersichtsarbeiten

Unerwünschte Wirkungen von DPP-4-Inhibitoren

Zusammenfassung

Die aktuelle blutzuckersenkende Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus orientiert sich nicht mehr an fixen HbA_{1c}-Zielwerten, sondern definiert individualisierte Therapieziele, unter anderem unter Berücksichtigung des hier besonders wichtigen kardiovaskulären Risikoprofils. Im Instrumentarium der oralen antidiabetischen Therapie sind seit 2006 ubiquitär wirksame Dipeptidylpeptidase(DPP)-4-Inhibitoren (DPP4-I) verfügbar, deren Langzeitwirkungen allerdings bis dato unzureichend untersucht wurden. Hinsichtlich des Spektrums der unerwünschten Wirkungen fokussiert sich die Pharmakovigilanz derzeit auf das pankreatische System: Die Datenlage bezogen auf die akute Pankreatitis und das Pankreaskarzinom ist widersprüchlich, bei bestehendem Pankreatitis-Risiko, bestehenden Karzinomen und Lipase-Erhöhungen sollte allerdings auf eine DPP4-I-Therapie verzichtet respektive diese abgesetzt werden. Insgesamt scheint das Nutzen-Schaden-Verhältnis der Gliptine unklar: Ein kardiovaskulärer Nutzen ist nicht nachgewiesen und es besteht der Verdacht auf ein vermehrtes Auftreten von zur Hospitalisierung führender Herzinsuffizienz.

Richter, B.

Abstract

The current blood glucose lowering therapy of type 2 diabetes mellitus is no more based on fixed HbA_{1c} thresholds but defines individualised therapeutic goals, amongst other things incorporating the especially important cardiovascular risk profile. Since 2006 the ubiquitous effective dipeptidyl peptidase(DPP)-4 inhibitors belong to the therapeutic armamentarium of oral antidiabetic agents, with until today inadequately investigated long-term effects. With regard to the range of adverse effects pharmacovigilance currently focuses on the pancreatic system: data on acute pancreatitis and pancreatic cancer are conflicting. However, with present risk for pancreatitis, present cancer und elevated lipase levels a DPP4-I therapy should not be initiated or should be stopped, respectively. Overall, the risk-benefit ratio of gliptins appears unclear: a cardiovascular benefit could not be established and an increased number of hospitalisations due to congestive heart failure is suspected.

Einleitung

Obwohl einige Daten bezüglich einer Reduktion mikrovaskulärer Komplikationen bei verbesserter langfristigglykämischer Kontrolle des Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) vorliegen, konnte eine solche Assoziation für makrovaskuläre Komplikationen, die bei diesen Patienten das Hauptmorbiditäts- und Mortalitätsrisiko darstellen, nicht nachgewiesen werden (1-4), weshalb heutzutage eine generelle „Treat to target“-Therapie im Sinne eines starren HbA_{1c}-Zielwertes als überholt gilt. Dies war einer der Gründe für die 2008 publizierte Empfehlung der Food and Drug Administration (FDA) zur Evaluation des kardiovaskulären Risikos neuerer antidiabetischer Therapien in der Behandlung des T2DM (5-7). Diese schlägt vor, dass das obere Ende eines zweiseitigen 95%-Konfidenzintervalls (95 % CI) des relativen Risikos kardiovaskulärer Ereignisse eines neuen Antidiabetikums im Vergleich zu einer Kontrollintervention geringer als 1,8 sein sollte (d. h. eine Steigerung um weniger als 80 %). Es soll mithin primär geprüft werden, ob neuere Antidiabetika keine negativen kardiovaskulären Auswirkungen haben, positive Effekte auf die entsprechenden Outcomes sind keine Voraussetzung.

Neben anderen Substanzen wurden auch die Dipeptidylpeptidase(DPP)-4-Inhibitoren (DPP4-I) oder „Gliptine“ in das jüngst eingeführte europäische, zusätzliche Pharmakovigilanz-Sicherheitsmonitoring aufgenommen, da sich nach deren Zulassung neue Sicherheitsaspekte wie z. B. Verdacht auf Pankreatitis und Herzinsuffizienz ergeben haben (8). In diesem Zusammenhang aufhorchen lässt auch der abrupte Abbruch weiterer Forschung an dem DPP4-I Dutogliptin ohne Angabe von Gründen (9).

Der Erstzulassungsverlauf maßgeblicher Gliptine verlief wie folgt: 2006 Sitagliptin (FDA), 2007 Vildagliptin (European Medicines Agency – EMA), 2009 Saxagliptin (FDA), 2011 Linagliptin (FDA), 2012 Anagliptin und Tenueligliptin (beide Japan) und 2013 Alogliptin (FDA).

Wenn immer möglich, wurde auf neuere bzw. neueste Publikationen insbesondere systematischer Reviews Bezug genommen, wobei die Qualität der entsprechenden Publikationen im Rahmen dieses Beitrags nicht überprüft werden konnte, obwohl hier signifikante Unterschiede existieren (10).

Pharmakologie/Pharmakokinetik und Daten zur Niereninsuffizienz

Die DPP4-I verstärken die glukoseabhängige Insulinsekretion der pankreatischen β -Zellen durch Hemmung des DPP-4 vermittelten Abbaus endogen freigesetzter Inkretine (11;12). Zielhormon des Wirkmechanismus ist dabei das Inkretin GLP-1 (glucagon-like peptide 1), das partiell für die Verstärkung der glukoseabhängigen Insulinsekretion als Reaktion auf Nahrungsaufnahme (Inkretineffekt) verantwortlich ist. GLP-1 kann die insuffiziente Reaktion pankreatischer β -Zellen auf das Haupt-Inkretinhormon GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) kompensieren. Gegenwärtig existieren zwei Arten inkretinbasierter Therapien: GLP-1-Rezeptoragonisten stimulieren in pharmakologischen Dosen den GLP-1-Rezeptor, wohingegen DPP4-I den Abbau des endogen freigesetzten GLP-1 verhindern. Beide Substanzen reduzieren die Plasmaglukose, inhibieren die Glukagonfreisetzung und führen aufgrund des glukoseabhängigen Wirkmechanismus zu geringen Hypoglykämieraten.

Trotz des insgesamt vergleichbaren Wirkmechanismus weisen die DPP4-I relevante strukturelle Heterogenitäten auf, wie etwa unterschiedliche Pharmakokinetik und -dynamik, sowie differenzielle Selektivität für die mit DPP-4 strukturell verwandten Enzyme (u. a. DPP-8/9). Dies kann mit unterschiedlichen Profilen hinsichtlich erwünschter klinischer und unerwünschter Effekte assoziiert sein.

Die Halbwertszeit der bisher zugelassenen Gliptine rangiert zwischen ca. 2,5 Stunden (Vildagliptin, Saxagliptin, hier noch partiell aktive Metaboliten) und bis zu 120 Stunden (Linagliptin, hier besteht auch eine hohe Bindung an Plasmaproteine). Außer dem primär biliär eliminierten Linagliptin erfolgt die Ausscheidung aller anderen Gliptine vorwiegend renal. Die meist verwandten Dosierungen betragen einmal täglich 5 mg (Linagliptin, Saxagliptin), 25 mg (Alogliptin), 100 mg (Sitagliptin) und zweimal täglich 50 mg (Vildagliptin). Damit werden 70–80 % der DPP-4-Aktivität gehemmt und ein 1,5- bis 4-facher Anstieg der GLP-1-Spiegel erreicht. Die Gliptine werden mit Ausnahme des Saxagliptin (CYP3A4/5) nur gering metabolisiert (13).

Hinsichtlich der langfristigen HbA_{1c}-Senkung ist anzumerken, dass während des zweiten Behandlungsjahres bei Gliptin-Langzeitstudien die ohnehin moderate metabolische Kontrolle um etwa 0,2 % schlechter wird (14).

DPP-4 wird ubiquitär auf den Zelloberflächen (T-Zellen, Makrophagen, Epithelialzellen, Endothelialzellen) im ganzen Körper exprimiert, inhibiert die verschiedensten Substrate und moduliert die Immunregulation, die Entzündungsreaktion sowie die neoplastische Transformation. Untersuchungen der Langzeiteffekte der Hemmung dieses Enzyms existieren bis auf wenige Endpunktstudien bis dato nicht.

Die empfohlenen Dosierungen verschiedener Gliptine bei unterschiedlichen Graden der *Niereninsuffizienz* sind in Tabelle 1 zusammengefasst (15;16).

Tabelle 1: Empfohlene Gliptindosierungen bei Niereninsuffizienz

| | Leichte Niereninsuffizienz (Stadium 1–3a: GFR > 45 ml/min) | Mittelgradige Niereninsuffizienz (Stadium 3b: GFR 30–45 ml/min) | Schwere Niereninsuffizienz (Stadium 4: GFR 15–30 ml/min) |
|--------------|---|--|---|
| Alogliptin | 1x 25 mg | 1x 12,5 mg | 1x 6,25 mg |
| Linagliptin | 1x 5 mg | 1x 5 mg | 1x 5 mg |
| Saxagliptin | 1x 2,5–5 mg | 1x 2,5 mg | 1x 2,5 mg |
| Sitagliptin | 1x 100 mg | 1x 50 mg | 1x 25 mg |
| Vildagliptin | 2x 50 mg | 1x 50 mg | 1x 50 mg |

Eine Untersuchung einer taiwanesischen Versichertendatenbank der Sitagliptinmedikation bei 205 T2DM-Patienten nach akutem Myokardinfarkt und chronischer Nierenerkrankung evaluierte u. a. die kardiovaskuläre Gliptinsicherheit (Komposit aus Myokardinfarkt, ischämischer Apoplex und kardiovaskulärer Tod): Die HR lag bei 1,32 (95 % CI 0,97–1,79; $p = 0,079$) bei einem mittleren Follow-up von einem Jahr. Die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz unterschied sich nicht relevant, allerdings wurde ein höheres Risiko unter Sitagliptin für erneuten Myokardinfarkt und PTCA postuliert (17).

Eine retrospektive Analyse der Sitagliptingabe nach Nierentransplantation bei 22 Patienten mit neu aufgetretenem Diabetes und einjährigem Follow-up zeigte keine negativen Effekte auf die Nierenfunktion und Immunsuppression (18).

Endpunktstudien

Bis dato wurden drei DPP4-I-Endpunktstudien publiziert: SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – Thrombolysis in Myocardial Infarction 53) (19;20), EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care) (21;22) und TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) (23). Anzumerken ist, dass hier Gliptine oder Placebo als zusätzliche Medikation zu einer oralen Antidiabetika-Standardtherapie gegeben wurden, d. h. es wurden überwiegend Kombinationstherapien miteinander verglichen. In Tabelle 2 werden die Hauptergebnisse bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte inklusive Herzinsuffizienz wiedergegeben.

Tabelle 2: Kardiovaskuläre Endpunkte bei DPP4-I-Endpunktstudien

| | SAVOR-TIMI 53 | EXAMINE | TECOS |
|---|--|---|--|
| Teilnehmeranzahl | 16.492 | 5380 | 14.671 |
| Patientenkollektiv | T2DM + erhöhtes kardiovaskuläres Risiko | T2DM + akute kardiovaskuläre Erkrankung | T2DM + präexistierende kardiovaskuläre Erkrankung |
| Therapie | Saxagliptin vs. Placebo | Alogliptin vs. Placebo | Sitagliptin vs. Placebo |
| Medianer Follow-up | 2,1 Jahre | 18 Monate | 3,0 Jahre |
| Primärer Endpunkt (Komposit) | kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, ischämischer Apoplex | kardiovaskulärer Tod, nichtfatale Myokardinfarkt, nichtfatale Apoplex | kardiovaskulärer Tod, nichtfatale Apoplex, Hospitalisation aufgrund instabiler Angina pectoris |
| [%] HR (95 % CI) | 7,3 vs. 7,2 1,00 (0,89–1,12); p = 0,99 | 11,3 vs. 11,8 HR 0,96 (\leq 1,16); p < 0,001 ^a | 11,4 vs. 11,6 HR 0,98 (0,88–1,09); p < 0,001 |
| Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz [%] HR (95 % CI) | 3,5 vs. 2,8 1,27 (1,07–1,51); p = 0,007 | 3,1 vs. 2,9 1,07 (0,79–1,46); p = 0,657 | 3,1 vs. 3,1 1,00 (0,83–1,20); p = 0,98 |
| Pankreatitis akut/chronisch [%] | 0,3/< 0,1 vs. 0,2/0,1 | 0,4/0,2 vs. 0,3/0,1 | 0,3/– vs. 0,2/– |
| Pankreaskarzinom [%] | | | 0,2 vs. 0,2 |

^a Nichtunterlegenheitsdesign (definiert als 1,3 bei p = 0,01).

Eine weitere Studie mit Rekrutierungsbeginn Dezember 2010 und Komplettierung Dezember 2012 ist CAROLINA (CARDiovascular Outcome Trial of LINagliptin Versus Glimepiride) (24), deren Studienende für 2018 antizipiert ist: 6051 Teilnehmer mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko wurden zu Linagliptin oder Glimepirid randomisiert. Der primäre Endpunkt ist ein Komposit aus kardiovaskulärem Tod, nichtfatalem Myokardinfarkt, nichtfatalem Apoplex oder Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris und wird primär auf Nichtunterlegenheit (HR \leq 1,3) getestet. Hospitalisierungen und Tod aufgrund von Herzinsuffizienz werden ebenfalls untersucht.

Infektions- und Entzündungsrisiko (inklusive Pankreatitis, Pankreaskarzinom)

Eine jüngere Metaanalyse wies kein erhöhtes Infektionsrisiko unter DPP4-I nach. Eingeschlossen wurden 74 Studien bei T2DM mit mindestens zwölfwöchiger Dauer. Die Infektionsrisiken von Alogliptin, Linagliptin, Sitagliptin, Saxagliptin und Vildagliptin waren mit denen unter Placebo vergleichbar (25). Andererseits zeigte eine Analyse von Krankenversicherungsdaten aus Asien, dass der kurzfristige Gebrauch sowie auch höhere Gliptindosierungen mit einem erhöhten Risiko an Herpes-zoster-Infektionen assoziiert waren (26). Eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit Sitagliptin für bis zu 24 Wochen bei 20 nichtdiabetischen Personen mit HIV-Positivität wiederum erbrachte keinen Hinweis auf eine Reduktion der CD4⁺-T-Helferzellen (27). Eine japanische Fallkontrollstudie bei T2DM zeigt allerdings eine Assoziation zwischen DPP4-I und einem erhöhten Risiko für ein Wie-

deraufflammen polyarthritischer Gelenkbeschwerden (28). Eine Fallkontrollstudie untersuchte das Risiko von ambulant auftretenden Pneumonien unter mit Gliptinen behandelten 49.653 T2DM-Patienten (562 Hospitalisierungen wegen Pneumonie) und wies keine relevanten Differenzen im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika auf (29). Weiterhin existieren Fallberichte eines vermehrten Auftretens von Angioödemem einer Komedikation von Vildagliptin und Sitagliptin mit ACE-Inhibitoren/Angiotensin-Rezeptorenblockern (30;31).

Pankreatitis/Pankreaskarzinom: Die Frage der Assoziation zwischen der Einnahme verschiedener Antidiabetika und einer Pankreatitis datiert bis auf 1970 zurück. Dabei ist zu beachten, dass der Diabetes als solcher einen Risikofaktor für eine Pankreatitis darstellt und die medikamentenassoziierte Pankreatitis kein häufiges Phänomen ist, was eine adäquate Untersuchung erschwert. Weiterhin muss von einer langen Latenzzeit bei der Entstehung eines Pankreaskarzinoms ausgegangen werden (32;33). Insgesamt erscheint die Datenlage nicht eindeutig: Ein systematisches Review von Fallberichten, Observationsstudien, RCTs und Metaanalysen von RCTs beschäftigte sich mit der Frage der Assoziation von Gliptingabe mit Pankreatitis. Dabei ergab sich kein eindeutiges Bild einer Risikoerhöhung oder -erniedrigung (34). Ein weiteres systematisches Review mit vergleichbaren Inklusionen, das 55 RCTs mit 33.350 T2DM-Teilnehmern umfasste, evaluierte 37 Fälle von Pankreatitis und zeigte ein Odds Ratio bei DPP4-I von 1,06 (95 % CI 0,46–2,45), Subgruppenanalysen erbrachten keine relevanten differenziellen Effekte bezüglich der verschiedenen Substanzen (35). Eine jüngere Kohortenstudie aus Taiwan allerdings wies in Subgruppenanalysen die Assoziation eines erhöhten Pankreatitisrisikos bei Frauen und älteren Menschen mit Gliptineinnahme nach (36). Zumindest für eine Sitagliptineinnahme älterer Diabetiker konnten diese Befunde in einer kanadischen retrospektiven Kohortenstudie jedoch nicht bestätigt werden (37). Weiterhin konnte eine neuere Metaanalyse der Assoziation inkretinbasierter Therapien mit einer akuten Pankreatitis kein statistisch signifikantes Risiko nachweisen (38). Andererseits wies eine neuere Metaanalyse von RCTs inkretinbasierter Therapien, die die drei großen Endpunktstudien einschloss, ein Odds Ratio von 1,57 (95 % CI 1,09–2,26) zuungunsten der Inkretine nach (39).

Weiterhin zeigte eine komplexe Analyse der FDA-Datenbank von Berichten über unerwünschte Arzneimittelwirkungen eine statistische Assoziation zwischen dem Gebrauch von DPP4-I und einem Pankreaskarzinom, ohne natürlich einen Kausalzusammenhang etablieren zu können (40). Bestätigt wurde dieser Befund durch eine retrospektive Analyse einer taiwanesischen Versichertendatenbank, die ebenfalls eine Assoziation zwischen Sitagliptineinnahme bei 71.137 Typ-2-Diabetikern und einem erhöhten Pankeaskarzinomrisiko etablierte (41).

Angesichts der derzeit unsicheren Datenlage sollte daher bis auf Weiteres aus Sicherheitsgründen bei Patienten mit bereits bestehender oder mit Risiko für eine Pankreatitis keine Gliptineinnahme erfolgen (32).

Weniger bekannte unerwünschte Wirkungen

Es erfolgt eine Kurzdarstellung von relativ selten genannten unerwünschten Wirkungen, die mit DPP4-I assoziiert wurden:

- Nach einer dänischen Fallkontrollstudie war der kurzfristige Gebrauch von Gliptinen nicht mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert (42). In diesem Zusammenhang wies eine Querschnittsuntersuchung darauf hin, dass hohe DPP-4-Spiegel mit multiplen vertebrealen Frakturen bei Männern mit T2DM assoziiert sind (43). Eine diesbezügliche Analyse der SAVOR-TIMI-53-Studie mit einem medianen Follow-up von 2,1 Jahren erbrachte ebenfalls keinen Hinweis auf ein erhöhtes Frakturrisiko nach Saxagliptineinnahme. Interessanterweise ergab sich hier eine entsprechende Assoziation zwischen erhöhtem Frakturrisiko und längerer Diabetesdauer (44).
- Bekannterweise wird DPP-4 ubiquitär im Körper einschließlich der Haut exprimiert. Ein Fallbericht beschreibt das Auftreten eines bullösen Pemphigoids nach Sitagliptineinnahme (45), ein weiterer ein Arzneimittelexanthem, ebenfalls nach Sitagliptineinnahme und Reexposition (46).
- Neben der Inaktivierung der Inkretinhormone kann DPP-4 auch Neuropeptid Y hemmen und damit zu einer antilipolytischen Wirkung mit konsekutiver Akkumulation von Körperfett beitragen (47).
- Unter einem bis dato noch relativ unbekanntem DPP4-I, Teneligliptin, wurde eine Erhöhung des Harnsäurespiegels beschrieben (48).
- Eine weitere Fallbeschreibung erwähnt lebertoxische Effekte von Linagliptin, das primär biliär eliminiert wird und eine lange Halbwertszeit aufweist (49).
- Weiterhin sind drei Ileusfälle unter Gliptingabe beschrieben (50).
- Zuletzt existiert eine Fallbeschreibung eines nichtkardialen pulmonalen Ödems bei einem T2DM nach nur einwöchiger Sitagliptingabe (51).

Kardiovaskuläre Ereignisse (inklusive Herzinsuffizienz)

Die Herzinsuffizienz ist eine wichtige primäre Todesursache weltweit. Einerseits weisen Menschen mit Herzinsuffizienz eine erhöhte Inzidenz an Diabetes mellitus auf und andererseits verschlechtert Diabetes mellitus als Komorbidität die Prognose der Herzinsuffizienz (50). Die Herzinsuffizienz aufgrund von Diabetes wird auch als „diabetische Kardiomyopathie“ bezeichnet und eine jüngere Kohortenstudie (CALIBER-Register) aus England deutete an, dass die Herzinsuffizienz und die pAVK die häufigsten initialen Manifestationen einer kardiovaskulären Erkrankung beim T2DM sind (52). Studien beim T2DM werden heutzutage zwar auch auf kardiovaskuläre Endpunkte ausgelegt, jedoch ist die Herzinsuffizienz nur selten ein primärer Endpunkt (53). Es ist fraglich, ob das heutzutage am häufigsten anzutreffende Design zum Monitoring der kardiovaskulären Sicherheit, die Nichtunterlegenheitsstudie, ausreicht, um die Ergebnisse dieser Untersuchungen auf den klinischen Alltag zu übertragen (7).

Wie die Ergebnisse einer Querschnittsuntersuchung zeigten, sind exzessive Aktivitäten zirkulierender DPP-4 mit einer subklinischen linksventrikulären systolischen und/oder diastolischen Dysfunktion assoziiert (54). DPP-4 gilt als ein Schlüsselenzym bezüglich der Modifikation von Brain Natriuretic Peptide (BNP; Herzinsuffizienzmarker). In einem Fol-

low-up über sechs Monate wurden 164 hospitalisierte Patienten (darunter 63 mit T2DM), einem medianen Alter von 78 Jahren sowie akuter Herzinsuffizienz untersucht. Insgesamt 59 % wiesen eine linksventrikuläre systolische Dysfunktion auf. Diese Untersuchung zeigte, dass erhöhte DPP-4-Werte innerhalb von sechs Monaten nach Entlassung mit einer Dreifacherhöhung des Mortalitätsrisikos aufgrund von Herzinsuffizienz assoziiert waren (55).

Andererseits deuten sich Assoziationen eines erhöhten Risikos für Hospitalisierung infolge Herzinsuffizienz unter Gabe verschiedener DPP4-I aufgrund der Ergebnisse diverser Publikationen an (56). Dieses widersprüchliche Bild soll im Folgenden kurz skizziert werden:

Eine Metaanalyse von Linagliptin versus Placebo/aktivem Komparator von RCTs \geq 12 Wochen Dauer bei Teilnehmern mit T2DM untersuchte ein Komposit aus kardiovaskulärem Tod, nichtfatalem Myokardinfarkt, nichtfatalem Apoplex und Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris (18 Studien, 7746 Teilnehmer: HR 0,78 (95 % CI 0,55–1,22)). Weiterhin wurde Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz untersucht (acht Studien, 3314 Teilnehmer): HR 1,04 (95 % CI 0,43–2,47) (57).

Eine andere Metaanalyse untersuchte 84 RCTs \geq 24 Wochen verschiedener DPP4-I und Herzinsuffizienz als gemessenem Outcome: Das RR einer akuten Herzinsuffizienz im Vergleich zu Placebo/aktivem Komparator war 1,19 (95 % CI 1,03–1,37); $p = 0,015$. Klare Differenzen zwischen den einzelnen Substanzen waren nicht sichtbar (58).

Eine weitere Metaanalyse (59) verschiedener Gliptine von insgesamt 94 Studien mit 85.224 T2DM-Teilnehmern (medianer Follow-up 29 Wochen) zeigte ein erhöhtes Risiko für neu aufgetretene Herzinsuffizienz nach längerer Gliptintherapie: HR 1,16 (95 % CI 1,01–1,33); $p = 0,034$.

Eine Metaanalyse von 40 Vildagliptin RCTs bei 17.446 T2DM-Teilnehmern und partiell erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen untersuchte den Komposit aus Myokardinfarkt, Apoplex und kardiovaskulärer Tod im Vergleich zu Placebo/aktivem Komparator: RR 0,82 (95 % CI 0,61–1,11). Bestätigte Herzinsuffizienzfälle (Hospitalisierungen oder neu aufgetreten) zeigten ein RR von 1,08 (95 % CI 0,68–1,70) (60).

Eine Analyse koreanischer Versicherungsdaten bei 935.519 Versicherten mit Diabetes und mittlerem Follow-up von 337 Tagen untersuchte Inzidenzraten für Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz mit den folgenden Ergebnissen (jeweils pro 100.000 Patientenjahre): 118 (Pioglitazon) vs. 106 (Sitagliptin) vs. 136 (Vildagliptin) mit einer HR von 1,85 (Pioglitazon), 2,00 (Sitagliptin) und 1,79 (Vildagliptin). Die Hinweise auf diese unerwünschten Effekte waren v. a. in den ersten 30 Tagen der Behandlung zu beobachten (61). Eine populationsbasierte Fallkontrollstudie administrativer Daten aus Italien mit 282.000 Versicherten, die mit Antidiabetika behandelt wurden, ermittelte 14.613 Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz, darunter 7212 inzidente Fälle und 1727 Rehospitalisierungen. In dieser Untersuchung fand sich kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko an Herzinsuffizienz unter DPP4-I (62). Eine italienische retrospektive Studie an 127.555 T2DM Patienten unter Antidiabetika mit einem durchschnittlichen Follow-up von 2,6 Jahren zeigte die Assoziation eines reduzierten Risikos für Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz von DPP4-I im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen (63). Eine Fallkontrollstudie US-amerikanischer

Patienten mit Diabetes unter Sitagliptin untersuchte das Auftreten von Herzinsuffizienz innerhalb 30 Tage nach Hospitalisierung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms. Sitagliptin musste innerhalb 90 Tage vor dem akuten Koronarsyndrom eingenommen werden. Sitagliptin war nicht mit einem erhöhten Risiko für den kombinierten Endpunkt Mortalitätsrisiko oder Herzinsuffizienz assoziiert (64).

Weitere Signale bezüglich Pankreasschädigungen

Die ersten Signale eventueller Schädigungen des Pankreas durch Inkretinmimetika wurden der FDA im Zeitraum 2005 bis 2006 für das erste GLP1-Analagon Exenatid gemeldet (65) und wurden später mit praktisch allen inkretinbasierten Therapien (sowohl GLP1-Analoga als auch DPP4-Inhibitoren) assoziiert. Bei den GLP-1 basierten Therapien ist zu beachten, dass die physiologischen Wirkungen nur kurzwirkend erfolgen, während die Konsequenzen einer langwirksamen pharmakologischen Rezeptorstimulation weitgehend unbekannt sind. Dabei könnte die momentan im Fokus stehende akute Pankreatitis nur die Spitze eines Eisbergs darstellen: Bisher nur beschrieben, aber in Humanstudien anscheinend nicht systematisch erfasst sind Wirkungen auf den exokrinen Pankreas, subklinische Pankreasgang-Proliferationen und Gangmetaplasien, subklinische Pankreatitiden und damit assoziierte gesteigerte intrapankreatische Druckverhältnisse, die eine Prädisposition zum Pankreaskarzinom darstellen könnten (66-68). In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass auch eine Hypertriglyceridämie ein Risiko für eine akute Pankreatitis darstellt (69). Schließlich wurden in einer vor Kurzem publizierten Arbeit Hypothesen dargestellt, die eine Erklärung liefern, warum DPP4-I zu einem Wachstum und zu einer Metastasierung insbesondere vorhandener maligner Entitäten führen könnten (via Steigerung der endogenen Antioxidans-Abwehr der Zelle und damit herabgesetzter Tumorsuppressor-p53-Aktivität (70)).

Abschließend soll darauf hingewiesen werden, dass bei praktisch allen Dossierbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) den DPP4-I in Gestalt von Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin und Vildagliptin kein Zusatznutzen im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie attestiert wurde (71;72). Lediglich bei einer Sitagliptin-Metformin-Therapie wurde beim Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung (was kein akzeptiertes Therapieziel beim Typ-2-Diabetes mellitus darstellt) bei Männern ein beträchtlicher Zusatznutzen respektive bei Frauen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen festgestellt (73;74). Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) konnte auf Basis der jeweilig gegenwärtigen Datenlage in keiner der zugelassenen Indikationen einen Zusatznutzen für DPP4-I gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie sehen (75-83).

Fazit für die Praxis

Hinsichtlich der blutzuckersenkenden Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus gilt eine generelle „Treat-to-target“-Vorgehensweise, etwa im Sinne eines HbA_{1c}-Zielwertes von 6,5 %, als überholt. Vielmehr muss die metabolische „Kontrolle“ individualisiert werden, insbesondere bezüglich Alter bzw. antizipierte Restlebenszeit, Komedikationen und Komorbiditäten sowie bestehendem kardiovaskulärem Risikoprofil.

Sowohl das IQWiG als auch die AkdÄ sehen bei den untersuchten DPP-4-Inhibitoren (DPP4-I) für die praktisch relevante Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 keinen Zusatznutzen.

DPP4-I wirken ubiquitär im Körper, was potenzielle Relevanz für erwünschte und unerwünschte Effekte beinhaltet. Die Langzeitwirkungen dieser physiologisch kurzwirksamen Substanzen sind bisher unzureichend untersucht, drei Endpunktstudien hatten eine mediane Nachbeobachtungszeit von 1,5 bis 3 Jahren.

Das DPP4-I-Infektions-/Entzündungsrisiko wird insgesamt als eher gering eingeschätzt. Die Evidenzsituation hinsichtlich der akuten Pankreatitis und des Pankreaskarzinoms ist widersprüchlich, erfordert aber auf jeden Fall eine erhöhte Vigilanz: DPP4-I sollten keinem Karzinompatienten (insbesondere Pankreaskarzinom, Schilddrüsenkarzinom, MEN-Syndrom Typ 2) verabreicht werden. Weiterhin solle eine DPP4-I-Therapie nicht erfolgen bei Pankreatitis-Anamnese, Gallenblasen-/Gallengangserkrankungen, erhöhtem Pankreatitis-Risiko (Familienanamnese, Alkoholabusus, erhöhte Triglyceride). Bei einer Lipase-Erhöhung (valideres Leitenzym als die Amylase) nach DPP4-I-Gabe sollte der DPP4-I aus Vorsichtsgründen abgesetzt werden.

Insgesamt besteht aufgrund des unklaren Nutzen-Schaden-Verhältnisses der DPP4-I kein Anlass, diese in die Breite der Versorgung von Patienten mit T2DM einzusetzen. Stattdessen sollten individuell abgewogene Einzelfallentscheidungen bezüglich dieser Therapieart erfolgen.

Literatur

- Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C et al.: Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011; 343: d6898.
- Hemmingsen B: Interventions aiming for lower versus higher glycaemic levels in adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; *Cochrane Protocol in peer review*.
- Kahler P, Grevstad B, Almdal T et al.: Targeting intensive versus conventional glycaemic control for type 1 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *BMJ Open* 2014; 4: e004806.
- Montori VM, Fernandez-Balsells M: Glycemic control in type 2 diabetes: Time for an evidence-based about-face? *Ann Intern Med* 2009; 150: 803-808.
- Ferrannini E, DeFronzo RA: Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Eur Heart J* 2015; 36: 2288-2296.
- Yudkin JS, Richter B, Gale EA: Intensified glucose control in type 2 diabetes – whose agenda? *Lancet* 2011; 377: 1220-1222.
- Naci H, Lehman R, Wouters OJ et al.: Rethinking the appraisal and approval of drugs for type 2 diabetes. *BMJ* 2015; 351: h5260.
- Sportiello L, Rafaniello C, Scavone C et al.: The importance of pharmacovigilance for the drug safety: Focus on cardiovascular profile of incretin-based therapy. *Int J Cardiol* 2015; 202: 731-735.
- Timmerman L: Phenomix diabetes drug dumped by forest labs, after hitting clinical trial goals: <http://www.xconomy.com/san-diego/2010/04/20/phenomix-diabetes-drug-dumped-by-forest-labs-after-hitting-clinical-trial-goals/> (letzter Zugriff: 30. November 2016). San Diego, 20. April 2010.
- Gamble JM, Clarke A, Myers KJ et al.: Incretin-based medications for type 2 diabetes: an overview of reviews. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 649-658.
- Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C: Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 753-768.
- Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL: Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD006739.
- Baetta R, Corsini A: Pharmacology of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Drugs* 2011; 71: 1441-1467.
- Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI et al.: Glycaemic durability with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of long-term randomised controlled trials. *BMJ Open* 2014; 4: e005442.

(Zitate 15–83 siehe folgende Seiten.)

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Bernd Richter, Düsseldorf
richterb@uni-duesseldorf.de

- 15 Evans M, Dejager S, Schweizer A, Foley JE: Is there evidence of any safety differences among DPP-4 inhibitors in the treatment of people with type 2 diabetes mellitus and reduced GFR due to chronic kidney disease? *Diabetes Ther* 2015; 6: 1-5.
- 16 Ioannidis I: Diabetes treatment in patients with renal disease: Is the landscape clear enough? *World J Diabetes* 2014; 5: 651-658.
- 17 Chen DY, Wang SH, Mao CT et al.: Sitagliptin after ischemic stroke in type 2 diabetic patients: a nationwide cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1128.
- 18 Boerner BP, Miles CD, Shivaswamy V: Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of new-onset diabetes after renal transplantation. *Int J Endocrinol.* 2014; 2014: 617638.
- 19 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.
- 20 Scirica BM, Braunwald E, Raz I et al.: Heart failure, saxagliptin and diabetes mellitus: observations from the SAVOR – TIMI 53 Randomized Trial. *Circulation* 2015; 132: e198.
- 21 White WB, Cannon CP, Heller SR et al.: Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327-1335.
- 22 Zannad F, Cannon CP, Cushman WC et al.: Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015; 385: 2067-2076.
- 23 Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al.: Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232-242.
- 24 Marx N, Rosenstock J, Kahn SE et al.: Design and baseline characteristics of the Cardiovascular Outcome Trial of LINAGliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes (CAROLINA(R)). *Diab Vasc Dis Res* 2015; 12: 164-174.
- 25 Yang W, Cai X, Han X, Ji L: DPP-4 inhibitors and risk of infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32: 391-404.
- 26 Chen HH, Lin CL, Yeh SY, Kao CH: Short-term dipeptidyl peptidase-4 inhibitors use increase the risk of herpes zoster infection in asian patients with diabetes. *QJM* 2016; 109: 91-95.
- 27 Goodwin SR, Reeds DN, Royal M et al.: Dipeptidyl peptidase IV inhibition does not adversely affect immune or virological status in HIV infected men and women: a pilot safety study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 743-751.
- 28 Saito T, Ohnuma K, Suzuki H et al.: Polyarthropathy in type 2 diabetes patients treated with DPP4 inhibitors. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 102: e8-e12.
- 29 Faillie JL, Filion KB, Patenaude V et al.: DPP-4 inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 379-385.
- 30 Brown NJ, Byiers S, Carr D et al.: Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. *Hypertension* 2009; 54: 516-523.
- 31 Gosmanov AR, Fontenot EC: Sitagliptin-associated angioedema. *Diabetes Care* 2012; 35: e60.
- 32 de Heer J, Goke B: Are incretin mimetics and enhancers linked to pancreatitis and malignant transformations in pancreas? *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 1-13.
- 33 Giorda CB, Sacerdote C, Nada E et al.: Incretin-based therapies and acute pancreatitis risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Endocrine* 2015; 48: 461-471.
- 34 Giorda CB, Nada E, Tartaglino B et al.: A systematic review of acute pancreatitis as an adverse event of type 2 diabetes drugs: from hard facts to a balanced position. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 1041-1047.
- 35 Li L, Shen J, Bala MM et al.: Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ* 2014; 348: g2366.
- 36 Lai YJ, Hu HY, Chen HH, Chou P: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes in Taiwan: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1906.
- 37 Clemens KK, McArthur E, Fleet JL et al.: The risk of pancreatitis with sitagliptin therapy in older adults: a population-based cohort study. *CMAJ open* 2015; 3: E172-181.
- 38 Wang T, Wang F, Gou Z et al.: Using real-world data to evaluate the association of incretin-based therapies with risk of acute pancreatitis: a meta-analysis of 1,324,515 patients from observational studies. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 32-41.
- 39 Roshanov PS, Dennis BB: Incretin-based therapies are associated with acute pancreatitis: Meta-analysis of large randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 110: e13-17.
- 40 Nagel AK, Ahmed-Sarwar N, Werner PM et al.: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated pancreatic carcinoma: a review of the FAERS database. *Ann Pharmacother* 2016; 50: 27-31.
- 41 Tseng CH: Sitagliptin and pancreatic cancer risk in patients with type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 2016; 46: 70-79.
- 42 Driessen JH, van Onzenoort HA, Henry RM et al.: Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Bone* 2014; 68: 124-130.
- 43 Notsu M, Kanazawa I, Tanaka S et al.: Serum dipeptidyl peptidase-4 is associated with multiple vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 84: 332-337.
- 44 Mosenzon O, Wei C, Davidson J et al.: Incidence of fractures in patients with type 2 diabetes in the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care* 2015; 38: 2142-2150.
- 45 Attaway A, Mersfelder TL, Vaishnav S, Baker JK: Bullous pemphigoid associated with dipeptidyl peptidase IV inhibitors. A case report and review of literature. *J Dermatol Case Rep* 2014; 8: 24-28.
- 46 Gupta M, Gupta A: Fixed drug eruption to sitagliptin. *J Diabetes Metab Disord.* 2015; 14: 18.
- 47 Kos K, Baker AR, Jernas M et al.: DPP-IV inhibition enhances the antilipolytic action of NPY in human adipose tissue. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 285-292.
- 48 Kutoh E, Hirate M, Ikeno Y: Teneeligliptin as an initial therapy for newly diagnosed, drug naive subjects with type 2 diabetes. *J Clin Med Res* 2014; 6: 287-294.
- 49 Kutoh E: Probable linagliptin-induced liver toxicity: a case report. *Diabetes Metab* 2014; 40: 82-84.
- 50 Kanasaki K, Konishi K, Hayashi R et al.: Three ileus cases associated with the use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in diabetic patients. *J Diabetes Investig* 2013; 4: 673-675.
- 51 Belice T, Yuce S, Kizilkaya B et al: Noncardiac Pulmonary Edema induced by Sitagliptin Treatment. *J Family Med Prim Care* 2014; 3: 456-457.
- 52 Bando YK, Murohara T: Heart failure as a comorbidity of diabetes: role of dipeptidyl peptidase 4. *J Atheroscler Thromb* 2016; 23: 147-154.
- 53 McMurray JJV, Gerstein HC, Holman RR, Pfeffer MA: Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 843-851.
- 54 Ravassa S, Barba J, Coma-Canella I et al.: The activity of circulating dipeptidyl peptidase-4 is associated with sub-clinical left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 143.

(Zitate 55–83 siehe folgende Seite.)

- 55 Lourenco P, Frieos F, Silva N et al: Dipeptidyl peptidase IV and mortality after an acute heart failure episode. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013; 62: 138-142.
- 56 Clifton P: Do dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitors cause heart failure? *Clin Ther* 2014; 36: 2072-2079.
- 57 Rosenstock J, Marx N, Neubacher D et al.: Cardiovascular safety of linagliptin in type 2 diabetes: a comprehensive patient-level pooled analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 57.
- 58 Monami M, Dicembrini I, Mannucci E: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 689-697.
- 59 Savarese G, Perrone-Filardi P, D'Amore C et al.: Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in diabetic patients: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014; 181: 239-244.
- 60 McInnes G, Evans M, Del Prato S et al.: Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 1085-1092.
- 61 Suh S, Seo GH, Jung CH et al.: Increased risk of hospitalization for heart failure with newly prescribed dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pioglitazone using the Korean Health Insurance Claims Database. *Diabetes Metabol J* 2015; 39: 247-252.
- 62 Giorda CB, Picariello R, Tartaglino B et al.: Hospitalization for heart failure and mortality associated with dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitor use in an unselected population of subjects with type 2 diabetes: a nested case-control study. *BMJ Open* 2015; 5: e007959.
- 63 Fadini GP, Avogaro A, Degli Esposti L et al.: Risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes newly treated with DPP-4 inhibitors or other oral glucose-lowering medications: a retrospective registry study on 127,555 patients from the Nationwide OsMed Health-DB Database. *Eur Heart J* 2015; 36: 2454-462.
- 64 Eurich DT, Weir DL, Simpson SH et al.: Risk of new-onset heart failure in patients using sitagliptin: a population-based cohort study. *Diabet Med* 2016; 33: 621-630.
- 65 FDA: Exenatide (marketed as BYETTA): Acute Pancreatitis: <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm119034.htm> (letzter Zugriff: 30. November 2016). Postmarketing Reviews 2008; 1 (No. 2).
- 66 Gale EA: GLP-1 based agents and acute pancreatitis: drug safety falls victim to the three monkey paradigm. *BMJ* 2013; 346: f1263.
- 67 Gale EA: Smoke or fire? Acute pancreatitis and the liraglutide trials. *Diabetes Care* 2015; 38: 948-950.
- 68 Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T et al.: Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes* 2013; 62: 2595-2604.
- 69 Pedersen SB, Langsted A, Nordestgaard BG: Nonfasting mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1834-1842.
- 70 Tschöp MH, Stumvoll M, Ristow M: Opposing effects of antidiabetic interventions on malignant growth and metastasis. *Cell Metab* 2016; 23: 959-960.
- 71 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Saxagliptin (Diabetes mellitus Typ 2) – Dossierbewertung A16-42: Kurzfassung der Nutzenbewertung: https://www.iqwig.de/download/A16-42_Saxagliptin_Kurzfassung_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf (letzter Zugriff: 30. November 2016). Version 1, 29. September 2016.
- 72 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Saxagliptin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2) – Dossierbewertung A16-43: Kurzfassung der Nutzenbewertung: https://www.iqwig.de/download/A16-43_Saxagliptin-Metformin_Kurzfassung_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf (letzter Zugriff: 30. November 2016). Version 1, 29. September 2016.
- 73 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Sitagliptin (Diabetes mellitus Typ 2) – Dossierbewertung A16-44: Kurzfassung der Nutzenbewertung: https://www.iqwig.de/download/A16-44_Sitagliptin_Kurzfassung_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf (letzter Zugriff: 30. November 2016). Version 1, 29. September 2016.
- 74 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Sitagliptin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2) – Dossierbewertung A16-45: Kurzfassung der Nutzenbewertung: https://www.iqwig.de/download/A16-45_Sitagliptin-Metformin_Kurzfassung_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf (letzter Zugriff: 30. November 2016). Version 1, 29. September 2016.
- 75 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V "Linagliptin (Absatz 5b), Nr. 144, A12-11, Version 1.0, 29.11.2012": <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Linagliptin/Linagliptin.pdf> (letzter Zugriff: 30. November 2016). Berlin, 21. Dezember 2012.
- 76 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V "Saxagliptin, Nr. 174, A 13-01, Version 1.0, 27.06.2013": <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Saxagliptin/Erstbewertung-Kombinationstherapie/Saxagliptin.pdf> (letzter Zugriff: 30. November 2016) Berlin, 22. Juli 2013.
- 77 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: "Saxagliptin (neues Anwendungsgebiet), Nr. 197, A13-32, Version 1.0, 28.11.2013": <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Saxagliptin/Indikationserweiterung-Monotherapie/Saxagliptin.pdf> (letzter Zugriff: 30. November 2016). Berlin, 20. Dezember 2013.
- 78 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: "Saxagliptin (Neubewertung nach Fristablauf), Nr. 442, A16-42, Version: 1.0, Stand: 29. September 2016": <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Saxagliptin/Neubewertung-Kombinationstherapie/Saxagliptin.pdf> (letzter Zugriff: 30. November 2016). Berlin, 25. Oktober 2016.
- 79 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Schriftliche Stellungnahme 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/Saxagliptin-Metformin.pdf> (letzter Zugriff: 30. November 2016). Berlin, 8. März 2013.
- 80 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: "Saxagliptin/Metformin (Neubewertung nach Fristablauf), Nr. 443, A16-43, Version: 1.0, Stand: 29. September 2016": <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Saxagliptin-Metformin/Neubewertung/Saxagliptin-Metformin.pdf> (letzter Zugriff: 30. November 2016). Berlin, 25. Oktober 2016.
- 81 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V "Sitagliptin, Nr. 175, A 13-02, Version 1.0, 27.06.2013": <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Sitagliptin/Erstbewertung/Sitagliptin.pdf> (letzter Zugriff: 30. November 2016). Berlin, 22. Juli 2013.
- 82 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: "Sitagliptin, Nr. 444, A16-44, Version 1.0, Stand: 30. September 2016": <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Sitagliptin/Neubewertung/Sitagliptin.pdf> (letzter Zugriff: 30. November 2016). Berlin, 25. Oktober 2016.
- 83 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V "Vildagliptin, Nr. 178, A 13-16, Version 1.0, 27.06.2013": <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Vildagliptin/Vildagliptin.pdf> (letzter Zugriff: 30. November 2016). Berlin, 22. Juli 2013.

Medikamentöse Behandlung aktiver chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

Zusammenfassung

Mehr als 150.000 Menschen leiden in Deutschland an einem Morbus Crohn oder an einer Colitis ulcerosa. Die vorliegende Arbeit gibt für den Nicht-Gastroenterologen eine Übersicht über die medikamentösen Behandlungsoptionen bei aktiver Erkrankung. Grundprinzip der Behandlung der passager oder chronisch aktiven Erkrankung ist die Unterdrückung des Immunsystems. Glukokortikoide haben den entscheidenden Fortschritt in Richtung Normalisierung der Lebenserwartung gebracht. Weitere immunmodulatorisch wirkende Substanzen kamen dazu, insbesondere in den letzten zwei Jahrzehnten die Therapie mit Antikörpern. Neben der Kontrolle von Häufigkeit und Schwere von Erkrankungsschüben sind heute mukosale Heilung und die Verminderung von Operationsindikationen bzw. der Kolektomierate Behandlungsziele. Die Therapie chronisch aktiver Verläufe bleibt aber für Arzt und Patient ein schwieriges Problem mit wiederholten Präparatewechslern. Die chronische Immunsuppression bedarf aufgrund des breiten Spektrums an Nebenwirkungen (und der hohen Kosten) der Betreuung durch den erfahrenen Arzt mit vorbereitenden Untersuchungen, prophylaktischen Maßnahmen und kontinuierlicher Überwachung.

Rosien, U.

Abstract

More than 150,000 humans in Germany suffer from Crohn's disease or ulcerative colitis. An overview of options of drug treatment in case of active illness is given for the non-gastroenterologist. Basic principle of the treatment of transient or chronically active illness is the suppression of the immune system. In the fifties of the last century glucocorticoids have brought a fundamental improvement to normalisation of life expectancy. Since then other modulators of the immune system have been developed, in particular in the last two decades with the implementation of antibodies. Apart from the control of episodes of illness mucosal healing is a new target of treatment which may decrease the need for resections in Crohn's disease and colectomy in ulcerative colitis. However, the treatment of chronically active disease remains an uphill job for doctors and patients with need for repeated changes in medication. Due to a wide spectrum of serious side effects (and high costs) treatment with immunomodulators should be conducted by experienced doctors with preparative investigations, prophylactic measures and continuous supervision.

Epidemiologie

Mehr als 150.000 Menschen sind in Deutschland an einer Colitis ulcerosa (CU) oder einem Morbus Crohn (MC) erkrankt, die unter dem Begriff chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) zusammengefasst werden. Die Erkrankung manifestiert sich typischerweise zwischen dem 15. und 40. Lebensjahr; eine Erstmanifestation ist aber in jedem Lebensalter möglich. Männer und Frauen sind etwa gleich betroffen. Es besteht eine familiäre Häufung. Eine wachsende Zahl genetischer Determinanten ist identifiziert (aber bislang für den klinischen Alltag ohne Bedeutung). Die Erkrankungen korrelieren mit Bildungsgrad und Lebensstandard und sind mit anderen autoimmunologischen Erkrankungen assoziiert, z. B. (autoimmuner) Pankreatitis oder primär sklerosierender Cholangitis (PSC). Manifestationen außerhalb des Intestinaltraktes betreffen u. a. Gelenke, Haut und Augen. Rauchen ist ein Risikofaktor für den MC, wer nicht geraucht hat oder mit dem Rauchen aufgehört hat, trägt ein höheres Risiko für die CU bzw. jeweils für eine Aktivitätssteigerung der Erkrankungen.

Klinik und Diagnose

Die CU ist eine Erkrankung des Dickdarms, die typischerweise unmittelbar am Analkanal beginnt und sich nach oral bis in das terminale Ileum ausdehnen kann. Im Gegensatz zur kontinuierlichen Entzündungsmanifestation bei der CU ist für den MC ein segmentaler Befall charakteristisch, der den gesamten Gastrointestinaltrakt betreffen kann, und bei einem Teil der Patienten mit Fisteln und Abszessen, oft perianal, assoziiert ist. Beide Erkrankungen verlaufen schubweise mit großen Unterschieden sowohl in der Erkrankungsaktivität als auch im intraindividuellen Langzeitverlauf. Neben der Erkrankungsaktivität kann sich auch das Manifestationsmuster im Verlauf der Erkrankung ändern. Obwohl sich typische Erscheinungsformen der beiden Entitäten beschreiben lassen, ist eine sichere Unterscheidung durch Endoskopie, Histologie und Schnittbildgebung bei jedem zehnten Betroffenen nicht möglich.

Verlauf

Etwa die Hälfte der Erkrankungen verlaufen aktiv mit anhaltender Aktivität oder immer wiederkehrenden Erkrankungsschüben. Vor der Einführung der Kortisontherapie in den fünfziger Jahren hatte die CU eine Mortalität von über 50 % innerhalb der ersten Erkrankungsjahre. Unter der heutigen Therapie unterscheidet sich das gesamte Überleben nicht von der Allgemeinbevölkerung, obwohl CU-Patienten mit langjährig aktiver Erkrankung und ausgedehntem Dickdarmbefall ein signifikant erhöhtes Kolonkarzinomrisiko tragen und die immunsuppressive Therapie das Risiko bösartiger Erkrankungen steigern kann. Die Schwere der Erkrankung bis hin zum toxischen Megakolon als akute Notfallindikation und die Ausbildung höhergradiger neoplastischer Veränderungen erfordern bei einem Teil der Patienten mit CU eine Kolektomie (idealerweise verbunden mit einem Ileoanalen Pouch). Ein großer Teil der Patienten mit MC müssen im Verlauf der Erkrankung (meist mehr als einmal) aufgrund von Stenosen, Fisteln oder Abszessen operiert werden. Während die Patienten mit CU nach Kolektomie als geheilt gelten (auch hier gibt es Ausnahmen) ist der MC chirurgisch nicht sanierbar.

Therapie

Übersicht

Bei umschriebener Erkrankungsmanifestation mit geringer bis mäßiger Aktivität kann mit topischen Substanzen erfolgreich therapiert werden (s. u.). Ausgedehntere Manifestationen und/oder schwere Erkrankungsaktivität erfordern eine systemische Therapie und ggf. eine stationäre Behandlung.

Das mit Einführung der Kortisontherapie etablierte **Grundprinzip einer Immunsuppression** zur Behandlung der ausgedehnten und/oder aktiven CED ist bezogen auf das Überleben der Patienten mit aktiver Erkrankung eine Erfolgsgeschichte in der Medizin. Zudem senkt eine erfolgreiche Immunsuppression das Karzinomrisiko bei ausgedehntem Dickdarmbefall. Trotzdem ist es in den ersten 50 Jahren dieses Behandlungsprinzips nicht gelungen, die Wahrscheinlichkeit von Operationen und Krankenhausaufenthalten im langfristigen Verlauf entscheidend zu senken. Mit Einführung der Antikörper und eines neuen Behandlungszieles, nämlich der Heilung der mukosalen Oberfläche, scheint hier erstmals

eine Verbesserung möglich. Trotzdem bleibt die Behandlungssituation gerade bei Erkrankten mit häufigen Schüben bzw. refraktärer entzündlicher Aktivität unbefriedigend. **In der mehrjährigen Anwendung** (die sich bei Kortison und Cyclosporin A allein aufgrund des Nebenwirkungsspektrums verbietet) **wird in der Regel bei nur ca. einem Drittel der mit einer Substanz behandelten Patienten ein schubfreier Verlauf erreicht**. Das bedeutet für die meisten Patienten mit aktiver Erkrankung, dass sie langfristig und mit verschiedenen immunsupprimierenden Substanzen (im weiteren Immunmodulatoren genannt) behandelt werden müssen.

Eine dauerhafte immunsuppressive Behandlung erfordert eine eingehende **Aufklärung** der Patienten über das breite Spektrum der Nebenwirkungen, eine vorbereitende **Diagnostik**, **prophylaktische Maßnahmen** und eine **regelmäßige ärztliche Beobachtung** der Patienten bezüglich unerwünschter Wirkungen:

Empfohlene Diagnostik vor/bei immunmodulativer Therapie:

- Tuberkulose (Tbc) (bei Erstdiagnose und erneut vor Anti-TNF-Therapie: Anamnese, Röntgen-Thorax, Interferon- γ -Release-Assay, z. B. QuantiFERON®-TB Gold IT Test)
- Virusdiagnostik: HIV, HAV, HBV, HCV, EBV
- Lebensstilberatung (Vermeidung von rohem Fleisch und Rohmilchprodukten)

Empfohlene Prophylaxe vor/bei immunmodulativer Therapie:

- HBV-Impfung, HAV-Impfung
- HBs-Ag-Carrier sowie HBV-DNA-positive Patienten sollten eine prophylaktische Behandlung mit einem Nukleosid-/Nukleotid-Analogon erhalten
- HIV-positive Patienten entsprechend der geltenden Leitlinien behandeln
- jährliche Influenza-Impfung mit tetravalentem, inaktiviertem Impfstoff
- Pneumokokken-Impfung, mit Auffrischung alle fünf Jahre sofern Immunsuppression fortbesteht
- VZV-Impfung (bei negativer Anamnese und Serologie, jedoch spätestens drei Wochen vor der Immunmodulation, frühestens sechs Monate danach)
- HPV-Impfung bei jungen Frauen (und Männern?)
- bei einer latenten Tbc sollte eine immunsuppressive Therapie frühestens drei Wochen nach Beginn einer antituberkulösen Chemoprophylaxe begonnen werden, TNF- α -Antikörper sind kontraindiziert
- Pneumocystis-jiroveci-Prophylaxe bei dreifacher Immunsuppression (Trimethoprim 160 mg und Sulfamethoxazol (= Cotrimoxazol) 800 mg dreimal pro Woche)

Die o. g. Empfehlungen zur Diagnostik und Impfprophylaxe zielen weniger auf die Komplikationen der Grunderkrankung als auf die Infektion oder Exazerbation unter der Immunmodulation.

Nach Beginn der immunmodulativen Therapie sollten folgende Kontrollen nach einer, zwei, vier, acht und zwölf Wochen und danach alle zwölf Wochen durchgeführt werden:

- Anamnese
- körperliche Untersuchung, resp. Infekt- bzw. Fokussuche

- Blutbild
- GPT
- S-Kreatinin/eGFR
- bei Oberbauchschmerzen die Lipase (insbesondere unter Azathioprin/6-Mercaptopurin)

Konsequenter Sonnenschutz und regelmäßige dermatologische Untersuchungen aufgrund des erhöhten Hautkrebsrisikos sind den Patienten unter einer Immunmodulation zu empfehlen, insbesondere wenn mehr als eine Substanz eingesetzt wird. Frauen unter Immunmodulation sollten ein regelmäßiges Zervixkarzinom-Screening wahrnehmen. Die Länge des Kontrollintervalls von einem Jahr ist aus der Transplantationsmedizin abgeleitet; spezifische Daten für die Immunsuppression bei CED gibt es nicht.

Kontraindikationen einer langfristigen Immunmodulation sind zu beachten (siehe Fachinformationen der Hersteller zu den einzelnen Präparaten); hierzu zählen insbesondere eine aktive Tuberkulose und schwere Infektionen.

5-Aminosalicylsäure (5-ASA/Mesalazin)

Mesalazin hemmt lokal die Zytokinsynthese, inhibiert die Chemotaxis und die Leukotriensynthese und wirkt als Radikalfänger.

Die Substanz wirkt topisch; die Wirksamkeit ist bei CU belegt, die Daten zum MC sind widersprüchlich. Nur bei CU wirkt Mesalazin remissionserhaltend und kann eine mukosale Heilung bewirken. Die Applikation erfolgt per os, als Klysmen oder Schaum (linksseitige Kolitis) und Suppositorien (Proktitis). Orale Präparate haben unterschiedliche Galenik:

- Ummantelung mit Eudragit (z. B. Claversal®, Salofalk®): Freisetzung bei pH-Anstieg > 6 und damit zu mehr als 75 % im Kolon
- Methylcellulose-umhüllte Mikrogranula (Pentasa®): Freisetzung zeitabhängig und weit aus überwiegend im unteren Gastrointestinaltrakt
- 5-ASA-Doppelmoleküle (Olsalazin, Dipentum®): Freisetzung erst durch bakterielle Spaltung und somit ausschließlich im Kolon
- Multi-Matrix-System (MMX-Mesalazin, Mezavant®), das durch einen viskösen Gelmantel zur Mesalazin-Freisetzung im gesamten Kolon führt

Die Präparate-Auswahl richtet sich nach dem Manifestationsort der Erkrankung im Darm. Die tägliche Einmaldosierung verbessert die Compliance.

In 15 % kommt es zu **Nebenwirkungen**: Durchfall (3 %), Kopfschmerzen (2 %), Übelkeit (2 %), Hautrötung (Rash, 1 %) und Thrombozytopenie (1 %). In Metaanalysen findet sich kein Unterschied der Häufigkeit dieser Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo. Interstitielle Nephritis und nephrotisches Syndrom kommen sehr selten als idiosynkratische Reaktion vor. Statistisch sind sie eher mit der Grunderkrankung als mit der Medikation assoziiert. **Bei Patienten mit vorbestehender Nierenschädigung oder einer zusätzlichen nephrotoxischen Medikation sollte die Nierenfunktion regelmäßig überwacht werden.**

Glukokortikoide

Systemische Glukokortikoide (z. B. Prednison p.o. oder i.v.)

Systemische Glukokortikoide sind indiziert im akuten Erkrankungsschub bei CU und MC, bewirken aber keine Remissionserhaltung; ein Potenzial zur mukosalen Heilung ist nur bei CU gegeben.

Die **Nebenwirkungen** einer langfristigen Kortisontherapie (> drei Monate) sind zahlreich: Dysphorie, Schlaflosigkeit, Akne, arterielle Hypertonie, Haarausfall, Hirsutismus, Glukoseintoleranz/Steroiddiabetes, Gewichtszunahme mit Ödemen, Katarakt, Myopathie/Atrophie der autochtonen Muskulatur, Psychosen, Nebennierenrindeninsuffizienz, Osteoporose (beim MC durch Resorptionsstörungen für Vitamin D begünstigt), aseptische Hüftkopfnekrosen. **Aufgrund dieser Nebenwirkungen ist eine langfristige oder wiederholte Kortisontherapie zu vermeiden.** Eine Kortisontherapie erfordert eine Osteoporoseprophylaxe mit Kalzium, Vitamin D und gegebenenfalls Bisphosphonaten.

Topische Glukokortikoide

Budesonid ist derzeit das einzige topische Steroid mit klinischer Bedeutung. Es wird nur in geringem Umfang resorbiert und zu 90 % bei der ersten Leberpassage metabolisiert. Es kann rektal oder oral appliziert werden. Orale Präparate mit Eudragit-Ummantelung (z. B. bei Budenofalk®, Entocort®) wirken in Ileum und proximalem Kolon und sind zugelassen bei MC dieser Lokalisation mit geringer Erkrankungsaktivität. Multimatrix/MMX-Präparate (z. B. Cortiment®) wirken im gesamten Colon und sind zugelassen bei aktiver CU.

Nebenwirkungen sind bei kurzfristigem Einsatz im Vergleich mit systemischen Glukokortikoiden deutlich geringer, können sich bei mehrmonatiger Einnahme aber in gleicher Weise manifestieren.

Thiopurine

Azathioprin (z. B. Imurek®, Azafalk®) und sein Metabolit **6-Mercaptopurin** (z. B. Puri-Nethol®) hemmen die Purinsynthese und somit die Zellteilung. Sie sind indiziert bei kortisonabhängiger/refraktärer CED und können zu einer mukosalen Heilung führen. Die Applikation erfolgt per os, die maximale Wirkung tritt nach Wochen, oft erst nach drei bis sechs Monaten ein. Daher ist bis zum Wirkungseintritt in der Regel Immunmodulation mit einer weiteren Substanz (meist Kortison) notwendig. Bei erfolgreicher Unterdrückung von Erkrankungsschüben wird in der Regel über mindestens vier Jahre therapiert.

Wichtige und häufige **Nebenwirkungen** sind gastrointestinale Unverträglichkeit und/oder grippeähnliche Symptome (hier ist Wechsel von Azathioprin auf 6-Mercaptopurin sinnvoll). Bei Transaminasenanstieg (> Zweifache der Norm) oder Leukopenie (< 2500/μl) ist die Medikation zunächst zu beenden. Eine erneute Behandlung mit niedrigerer Dosis kann versucht werden. Besonders in der kombinierten Immunsuppression ist auf Lymphopenie zu achten. Allopurinol oder Febuxostat behindern den Abbau von Thiopurinen und können so schwere Leukopenien verursachen. Bei Induktion einer Pankreatitis ist die Medikation auf Dauer zu beenden. Die Thiopurin-Methyltransferase (TPMT)-Enzymaktivität bestimmt die Abbaugeschwindigkeit der Thiopurine. Eine generelle Bestimmung vor The-

rapieeinleitung ist aufgrund der Seltenheit einer homozygoten Mutation nicht gerechtfertigt. Bei langfristig kombinierter, thiopurinhaltiger Immunsuppression gibt es bei Patienten mit CED – ähnlich wie bei Transplantierten – eine **Häufung von Lymphomen und Plattenepithelkarzinomen der Haut**. Die Medikamentenkosten liegen in Abhängigkeit vom Körpergewicht bei ca. 500 Euro jährlich.

Calcineurinantagonisten

Cyclosporin A (Sandimmun®) hemmt die Transkription von Interleukin-2 in T-Lymphozyten. Eingesetzt wird parenteral appliziertes Cyclosporin ausschließlich in steroidrefraktären Situationen, bei denen aufgrund der Schwere der Erkrankung eine rasche Remission notwendig ist, um eine Kolektomie zu vermeiden, was nach Studienlage in 50–80 % kurzfristig gelingt. Die Dosis wird anhand der Serum-Talspiegel angepasst. Eine mukosale Heilung ist möglich. Nach Beendigung der Therapie kommt es rasch wieder zu einer Verschlechterung.

Wichtige Nebenwirkungen sind arterielle Hypertonie, opportunistische Infektionen, Nephrotoxizität, Hypertrichose und neurologische Störungen. **Tacrolimus** (z. B. Prograf®) wird in ausgewählten steroidrefraktären Fällen beim MC und bei CU angewendet. **Die Anwendung der Calcineurinantagonisten bei chronisch entzündlicher Darmerkrankung ist ein Off-Label-Use.**

Methotrexat

Methotrexat ist ein Folsäureantagonist und hemmt die Zellteilung. Es wird in ausgewählten, steroidrefraktären Fällen von MC (in Einzelfällen auch CU) zur Remissionsinduktion und -erhaltung eingesetzt. Die Erfahrung bezüglich der Induktion einer mukosalen Heilung ist eingeschränkt. Zur Nebenwirkungsreduktion sollte auf die wöchentliche Methotrexatgabe die Einnahme von Folsäure (5 mg) erfolgen (nicht simultan, sondern mehrere Tage Abstand).

Wichtige Nebenwirkungen sind Übelkeit, Diarrhö, Stomatitis, Haarausfall, Leukopenie, hepatische Fibrose, interstitielle Pneumonie sowie teratogene Wirkung. Chronische Leber- oder Lungenerkrankung stellen eine absolute und ein Diabetes mellitus, eine Adipositas oder eine Hypalbuminämie eine relative Kontraindikation dar. **Bei Niereninsuffizienz besteht eine deutliche Verstärkung der Toxizität! Die Anwendung von oralem Methotrexat bei chronisch entzündlicher Darmerkrankung ist ein Off-Label-Use** (Hinweis: 50 mg/ml Methotrexat Injektionslösung hat eine Zulassung bei Morbus Crohn bei Patienten, die auf Thiopurine nicht ansprechen.).

TNF-alpha-Blocker (TNF-alpha-Antikörper)

Antikörper gegen den Tumor-Nekrose-Faktor alpha hemmen die davon abhängigen Entzündungsprozesse und induzieren die Apoptose von Monozyten mit verminderter zellvermittelter Zytotoxizität aktivierter Immunzellen. Sie sind wirksam bei akutem Schub und zur Remissionserhaltung. Eine mukosale Heilung ist möglich. Anti-Drug-Antikörper können die Serumspiegel senken und zum sekundären Therapieversagen führen (beide Parameter können im Serum bestimmt werden).

Infliximab (Remicade[®], zugelassen bei MC und CU) ist ein chimärer Mensch-Maus-TNF-alpha-Blocker und der erste Antikörper, der zur Behandlung der CED eingeführt wurde. Es kann zur Bildung humaner antichimärer Antikörper führen mit Wirkungsverlust, anaphylaktischer Reaktion sowie zu serumkrankheitsähnlichen Reaktionen bei wiederholter Anwendung in größeren Abständen (mit pektanginösen Beschwerden, Luftnot, Hypotonie, Myalgie, Polyarthralgie, Ödemen, Urtikaria). Die Applikation erfolgt als Infusion. **Die Patienten sind während/nach der Applikation adäquat zu überwachen.** Eine entsprechende Notfallausstattung ist vorzuhalten. Die Jahrestherapiekosten liegen in Abhängigkeit von Körpergewicht und Applikationsfrequenz bei 21.000 Euro.

Adalimumab (Humira[®], zugelassen bei MC und CU) und **Golimumab** (Simponi[®], zugelassen nur bei CU) sind humane, rekombinante monoklonale TNF-alpha-Blocker zur subkutanen Applikation (auch durch den Patienten). Antikörperbildung mit Wirkverlust ist möglich, aber keine anaphylaktische Reaktion durch antichimäre Antikörper. Die Jahrestherapiekosten liegen in Abhängigkeit von Körpergewicht und Applikationsfrequenz bei 21.000 Euro.

Certolizumab Pegol (Cimzia[®]) ist ein pegyliertes Fab-Fragment eines rekombinanten, humanisierten, monoklonalen TNF-alpha-Blockers. Es ist von der EMA für Europa nicht zugelassen (Zulassung des Medikamentes in USA und Schweiz) und wird off-label gelegentlich als Reservetherapeutikum eingesetzt.

Seit 2015 sind die ersten **Biosimilars von TNF-alpha-Blockern** auf den Markt. Die Substanzen sind nicht strukturidentisch, scheinen aber die gleiche Wirksamkeit wie die Originalpräparate zu besitzen. Die Medikamentenkosten liegen bei Infliximab-Biosimilars in Abhängigkeit von Körpergewicht und Applikationsfrequenz bei ca. 13.000 Euro jährlich.

Die Beschreibung potenzieller **Nebenwirkungen** umfasst in den Fachinformationen der verschiedenen TNF-alpha-Blocker fünf bis zehn Seiten. **Sie können an dieser Stelle nur cursorisch dargestellt werden:** Häufig sind lokale Hautreaktionen an der Einstichstelle. Relevant ist die Begünstigung von Autoimmunphänomenen (z. B. Lupus-ähnliche Hauterscheinungen) und das Auftreten opportunistischer Infektionen. Die manifeste Tuberkulose ist eine Kontraindikation, die latente eine Indikation für den Beginn einer Isoniazid (INH)-Prophylaxe vor Einleitung einer Therapie. An eine Tuberkulose sollte nach Therapiebeginn bei Zeichen eines pulmonalen Infektes gedacht werden, auch wenn Voruntersuchungen keinen Hinweis auf eine latente Infektion erbrachten. Die Kombination mit anderen Immunmodulatoren (Glukokortikoide, Thiopurinantagonisten, Calcineurinantagonisten, Methotrexat) steigert das Risiko schwerer bzw. opportunistischer Infektionen erheblich. Eine Häufung von Malignomen wird insbesondere bei der Kombination mit Thiopurinen beobachtet. Eine manifeste Herzinsuffizienz ist eine Kontraindikation.

Integrinantagonisten

Vedolizumab (Entyvio[®]) ist ein darmselektiver Integrinantagonist, der die Leukozytenmigration in die Entzündungsherde hemmt. Die Applikation erfolgt als Infusion und ist indiziert bei Patienten, die entweder auf konventionelle Therapie oder TNF-alpha-Blocker nicht (mehr) ansprechen oder bei Patienten mit Infektionsanamnese, die eine Therapie mit TNF-alpha-Blockern ausschließt. Die Wirkung setzt meist verzögert ein, sodass im akuten Schub oft ein zweiter Immunmodulator notwendig ist. Eine mukosale Heilung ist

möglich. Die Patienten sind während/nach der Applikation adäquat zu überwachen.

Die potenziellen Nebenwirkungen und die Kontraindikationen entsprechen im Wesentlichen denen der TNF-alpha-Blocker. Wichtig ist eine erhöhte Aufmerksamkeit für neurologische Auffälligkeiten, auch wenn unter Vedolizumab bislang keine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) beobachtet wurde, wie sie unter nicht darmselektiven Integrinantagonisten beschrieben ist. Die Medikamentenkosten liegen bei etwas unter 35.000 Euro pro Jahr.

Ergänzende Informationen unter:
[http://www.akdae.de/
Arzneimitteltherapie/
WA/Archiv/Vedolizumab.pdf](http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/WA/Archiv/Vedolizumab.pdf)

Interleukin-12/23-Antikörper

Ustekinumab (Stelara®) ist ein humaner, rekombinanter Antikörper gegen Interleukin 12 und Interleukin 23 und hat einen pharmakotherapeutischen Ansatz ähnlich wie die TNF-alpha-Blocker. Es ist seit 2016 zur Therapie bei CU zugelassen als Reservetherapeutikum bei Versagen/Unverträglichkeit anderer Immunmodulatoren.

Neue Wirkstoffe in der klinischen Prüfung

Für die Therapie der CED befinden sich einige Substanzen in der präklinischen Testung. Der orale Januskinase-Inhibitor **Tofacitinib** mit immunmodulierender Wirkung ist bereits zur Therapie der rheumatoiden Arthritis in den USA zugelassen und wird zur Zeit für die Therapie der CED getestet (aktuell gibt es allerdings Hinweise auf eine erhöhte spontane Darmperforationsrate bei Patienten mit rheumatoider Arthritis). **Mongersen**, ein orales Smad7-Antisense-Oligonukleotid, führt auf m-RNA-Ebene zu einem erhöhten Spiegel von TGF-β, einem immunsuppressiv wirkenden Zytokin. In einer Phase-II-Studie zeigte es vielversprechende Ergebnisse in der Therapie des MC. Ozanimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator und wird derzeit für MC und CU getestet. Die Substanz begrenzt die Migration von Leukozyten, die in den Lymphknoten zurückgehalten werden.

Antibiotika

Einzig gesicherte Indikation für Antibiotika bei CED sind infektiöse Komplikationen. Die Fistelsekretion beim MU wird durch Metronidazol und Ciprofloxacin zwar günstig beeinflusst, jedoch kommt es nur selten zur Fistelausheilung.

Naturheilmittel, Probiotika und Mikrobiomtransfer

Naturheilmittel und Probiotika sind zur Behandlung eines akuten Schubes bei CED im Allgemeinen ungeeignet.

Weihrauch und Curcumin erreichen in klinischen Studien zum Teil die Wirksamkeit von Mesalazin. E. coli Nissle 1917 Präparate (Mutaflor®) können bei linksseitiger CU mit geringer Erkrankungsaktivität bei Mesalazin-Unverträglichkeit eingesetzt werden.

Die Ergebnisse zum Mikrobiomtransfer zur Behandlung einer CU sind widersprüchlich und die Parameter für ein mögliches Ansprechen unklar (Spenderselektion, kurze Laufzeit der Erkrankung?). Für Patienten mit MC stellt dies zurzeit kein Behandlungskonzept da. Mikrobiomtransfer ist bei rezidivierenden Infektionen mit Clostridium difficile wirksam. Der Nutzen bei Infektionen durch das Cytomegalievirus (unter Immunsuppression) ist nicht belegt.

Fazit für die Praxis

Grundprinzip der Behandlung der aktiven chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist die Suppression des Immunsystems. Hierdurch wird eine Normalisierung der Lebenserwartung der Betroffenen erreicht. Neuere Therapeutika können die Häufigkeit von operativen Eingriffen und stationären Behandlungen senken.

Die Behandlung gehört aufgrund potenzieller Nebenwirkung (und der hohen Kosten) in die Hand des Spezialisten. Bei Patienten mit aktivem Erkrankungsverlauf ist die langfristige Ansprechrate auf die Einzelsubstanzen unbefriedigend.

Literatur

- 1 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Humira® (Adalimumab): <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201305-Humira.pdf>. Neue Arzneimittel 2013-05 vom 19. März 2013.
- 2 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Entyvio® (Vedolizumab): <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201412-Entyvio.pdf>. Neue Arzneimittel 2014-12 vom 17. Oktober 2014.
- 3 Gionchetti P, Dignass A, Danese S et al.: 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 135-149.
- 4 Gomollón F, Dignass A, Annese V et al.: 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 3-25.
- 5 Gross V. Immunsuppression bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2013; 40: 138-139.
- 6 Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D et al.: Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohn's Colitis* 2017: Epub ahead of print.
- 7 Harbord M, Annese V, Vavricka SR et al.: The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 239-254.
- 8 Magro F, Gionchetti P, Eliakim R et al.: Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis* 2017: Epub ahead of print.
- 9 Preiß JC, Bokemeyer B, Buhr HJ et al. Aktualisierte S3-Leitlinie – „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ 2014. *Z Gastroenterol* 2014; 52: 1431-1484.

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

Dieser Artikel basiert auf einem Beitrag zu dem Buch „Facharzt Gastroenterologie“ im Elsevier Verlag; Erscheinungstermin: Herbst 2017.

Weihrauch zur Behandlung der Arthrose?

Zusammenfassung

Die Arthroseschmerzen sollen nach oraler Einnahme von Weihrauchextrakten gelindert werden, so die Ergebnisse aus vier kleinen, placebokontrollierten klinischen Studien. Die Ergebnisse wurden mit drei Weihrauch-Spezialextrakten erzielt und müssen erst noch in größeren Studien bestätigt werden. In Deutschland sind weihrauchhaltige Präparate nicht als Arzneimittel zugelassen und nur als Nahrungsergänzungsmittel erhältlich. Diese unterscheiden sich hinsichtlich Zusammensetzung und Qualität sowohl von den drei indischen Präparaten als auch untereinander, sodass die Ergebnisse der vier Studien zur klinischen Wirkung und Dosierung nicht auf andere, in Deutschland erhältliche Präparate übertragen werden können. Der Einsatz von Weihrauch wird aufgrund der unzulänglichen klinischen Datenlage nicht empfohlen.

Steinmeyer, J.

Abstract

According to four small, placebo-controlled clinical trials, oral administration of frankincense allegedly alleviates osteoarthritic pain. The results obtained with three special frankincense extracts need to be confirmed in larger, confirmatory studies. In Germany frankincense-containing preparations are not approved as pharmaceuticals, and are only available as nutraceuticals. These nutraceuticals differ from the three Indian preparations as well as between each other concerning composition and quality, so that the results obtained in these four trials about clinical effects and dosages can not be extrapolated to nutraceuticals available in Germany. The use of frankincense is currently not recommended due to poor clinical data available.

Weihrauch wird in der traditionellen indischen Medizin, Ayurveda, bei verschiedenen Erkrankungen einschließlich schmerzhafter Gelenke eingesetzt. Weihrauchextrakte sollen bei oraler Applikation, so die Werbung, Entzündungen hemmen und Schmerzen lindern und daher auch bei Arthrose helfen. Weihrauch erfreut sich somit einiger Beliebtheit bei Arthrosepatienten. Die Volkskrankheit Arthrose ist die häufigste Gelenkerkrankung, die mit Schmerz, Entzündung und zunehmender Bewegungseinschränkung einhergeht, die als massive Beeinträchtigung des täglichen Lebens wahrgenommen wird. Die Arthrose ist in der älteren Bevölkerung vermehrt nachweisbar, wobei der Anteil Betroffener beispielsweise bei 70- bis 79-jährigen Frauen bei 50 % und bei gleichaltrigen Männern bei 33 % liegt (1). Der verständliche Wunsch nach Erhalt der vollen schmerzfreien Mobilität im Alter bedeutet, dass die Pharmaka möglichst kausal wirken und vor allem den Schmerz und die Entzündung mit möglichst wenigen Nebenwirkungen hemmen sollen. Die konservative Therapie der Arthrose erfolgt heute im Wesentlichen symptomatisch, als Monotherapie oder als Kombination physikalischer, physiotherapeutischer und medikamentöser Maßnahmen.

Die Annahme, dass Weihrauchextrakte antiphlogistisch und analgetisch wirksam sind, beruht sowohl auf präklinischen als auch auf kleinen klinischen Studien. So konnte bereits nachgewiesen werden, dass die verschiedenen Boswelliasäuren des Weihrauchs die Bildung von Leukotrienen, Prostaglandinen und proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1, IL-6 und TNF α hemmen können, die bei chronisch entzündlichen Erkrankungen eine wichtige Rolle spielen (2).

In insgesamt vier kleinen, placebokontrollierten klinischen Studien aus Indien werden nur kleine Kohorten mit durchschnittlich 22 Patienten miteinander verglichen, wobei eine schmerzlindernde und funktionsverbessernde Wirkung von drei indischen Weihrauch-Spezialextrakten (Cap-Wokvel®, 5-Loxin®, Aflapin®) gezeigt wurde (3-6). Bis auf eine Studie (3) werden international anerkannte Bewertungsscores (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index und/oder Lequesne-Index) benutzt, um die analgetische und funktionsverbessernde Wirkung zu erfassen. Keine Studie dauerte länger als ein halbes Jahr. In zwei der vier Studien sind drei Autoren einschließlich des Erstautors Sengupta Mitarbeiter der Herstellerfirma, was bei einer Gewichtung berücksichtigt werden muss.

Größere, konfirmatorische Studien müssen die Wirkungen noch präzise erfassen, damit diese nicht über- oder sogar falsch bewertet werden. Aufgrund der fehlenden Repräsentativität der kleinen Kohorten sind Schlussfolgerungen für die Millionen Arthrosepatienten wie z. B. die Frage, welche Patientengruppen vor allem von einer Therapie profitieren, nicht möglich. Die Datenlage entspricht somit keineswegs den aufwendigen Wirknachweisen, die in Deutschland für Arzneimittel verlangt werden. Konfirmatorische Studien sind auch angesichts der hohen Nachfrage nach Weihrauchpräparaten notwendig, um solide und leitlinienrelevante Aussagen zum therapeutischen Nutzen sowie zu unerwünschten Wirkungen machen zu können. Weihrauch ist als Arzneimittel in Deutschland nicht erhältlich. Eine Ausnahme bildet ein homöopathisches Arzneimittel.

Eine Vielzahl an Weihrauchpräparaten wird in Deutschland als Nahrungsergänzungsmittel angeboten, wobei das Gummiharz des indischen (*Boswellia serrata*) oder afrikanischen Weihrauchs (*Boswellia carterii*) in Form von Tabletten oder Kapseln angeboten wird. Ihr Einsatz für die Behandlung einer Kniearthrose ist gemäß einer aktuellen ausführlichen Stellungnahme der Verbraucherzentrale nicht ratsam (7). Nahrungsergänzungsmittel sind zudem keine Arzneimittel, sondern Lebensmittel. Der Anwender ist der Verbraucher und nicht der Patient. Ansonsten wären sie nämlich nicht zugelassene Arzneimittel und dürften hier nicht vertrieben werden. Gemäß §2 Abs 3a Arzneimittelgesetz gilt eine sogenannte „Zweifelsfall-Regelung“ die besagt, dass ein Produkt nicht zeitgleich ein Lebensmittel und ein Arzneimittel sein kann und daher im Zweifel dem strengen Arzneimittelgesetz zum Schutz des Verbrauchers unterstellt wird. Zudem besitzt Weihrauch als Nahrungsergänzungsmittel derzeit keinen „Health Claim“. Eine solche gesundheitsbezogene Aussage wird nur auf Antrag des Herstellers genehmigt, sofern sie einer wissenschaftlichen Prüfung standhält. Somit darf keine gesundheitsbezogene Werbung für Weihrauch gemäß geltender EU-Verordnung gemacht werden.

Auf mögliche Verunreinigungen von Weihrauchpräparaten mit Blei wird nicht nur in dem aktuellen Beitrag der Verbraucherzentrale sondern auch in der Publikation vom Zentrallabor Deutscher Apotheker in Eschborn (8) sowie in einer aktuellen Publikation von Moraes et al. (9) hingewiesen. Daneben zeigt die Publikation des Zentrallabors unter anderem auch, dass die Einstellung der Präparate auf einen bestimmten Wirkstoffgehalt nicht standardisiert ist, die Zusammensetzung und somit Qualität der Präparate beträchtlich variieren kann und teilweise falsche Angaben auf den Verpackungen gemacht werden.

Die in Indien untersuchten drei Weihrauch-Spezialextrakte sind in Deutschland nicht als Arzneimittel zugelassen und unterscheiden sich zudem in ihrer Zusammensetzung von den hier erhältlichen weihrauchhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln. Aussagen z. B. hinsichtlich Dosierung und Wirkung anderer, hier erhältlicher Nahrungsergänzungsmittel lassen sich somit nicht machen.

Fazit für die Praxis

Es gibt nur wenige, kleine klinische Studien zur Therapie der Arthrose mit Weihrauch, die schon allein deshalb nur bedingt aussagekräftig sind. Hier besteht noch ein beachtlicher Forschungsbedarf an konfirmatorisch zu wertenden Studien, um den therapeutischen Nutzen von Weihrauch zur Therapie der Arthrose zu klären. In Deutschland gibt es keine zugelassenen weihrauchhaltigen Arzneimittel. Die drei klinisch untersuchten indischen Weihrauch-Spezialextrakte unterscheiden sich in

ihrer Zusammensetzung von den hier erhältlichen weihrauchhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln. Eine Übertragung der Aussagen zu Dosierung und Wirkung auf andere Präparate ist daher nicht möglich. Die hier erhältlichen Weihrauchpräparate unterscheiden sich wiederum hinsichtlich Wirkstoffeinstellung und Qualität. Der Einsatz von Weihrauch wird aufgrund der unzulänglichen klinischen Datenlage nicht empfohlen.

Literatur

- 1 Fuchs J, Rabenberg M, Scheidt-Nave C: Prävalenz ausgewählter muskuloskelettaler Erkrankungen. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsbl 2013; 56: 678-686.
- 2 Ammon HP: Boswellic acids and their role in chronic inflammatory diseases. Adv Exp Med Biol 2016; 928: 291-327.
- 3 Kimmatkar N, Thawani v, Hingorani L, Khiyani R: Efficacy and tolerability of Boswellia serrata extract in treatment of osteoarthritis of knee – a randomized double blind placebo controlled trial. Phytomedicine 2003; 10: 3-7.
- 4 Sengupta K, Alluri KV, Satish AR et al.: A double blind, randomized, placebo controlled study of the efficacy and safety of 5-Loxin® for treatment of osteoarthritis of the knee. Arthritis Res Ther 2008; 10: R85.
- 5 Sengupta K, Krishnaraju AV, Vishal AA et al.: Comparative efficacy and tolerability of 5-Loxin® and Aflapin® against osteoarthritis of the knee: A double blind, randomized, placebo controlled clinical study. Int J Med Sci 2010; 7: 366-377.
- 6 Vishal AA, Mishra A, Raychaudhuri SP: A double blind, randomized, placebo controlled clinical study evaluates the early efficacy of Aflapin® in subjects with osteoarthritis of knee. Int J Med Sci 2011; 8: 615-622.
- 7 Verbraucherzentrale: Mit Weihrauch wieder gehen können? <https://www.verbraucherzentrale.de/weihrauch> (letzter Zugriff: 24. Mai 2017). Stand: 10. Januar 2017.
- 8 Meins J, Artaria C, Riva A et al.: Survey on the quality of the top-selling european and american botanical dietary supplements containing boswellic acids. Planta Med 2016, 82: 573-579.
- 9 Moraes DFC, Still DW, Lum MR, Hirsch AM: DNA-based authentication of botanicals and plant-derived dietary supplements: where have we been and where are we going? Planta Med 2015; 81: 687-695.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. Jürgen Steinmeyer, Gießen
juergen.steinmeyer@ortho.med.uni-giessen.de

Antibiotic Stewardship (ABS): rationale Antibiotikaverordnung sicherstellen

Zusammenfassung

Um die Antibiotika-Resistenzproblematik und Therapieversagen zu minimieren, sind rationale Antibiotikaverordnungsstrategien sowohl für den Krankenhausbereich als auch im ambulanten Sektor notwendig – auch in Deutschland. Voraussetzung hierfür ist die Verfügbarkeit von Verbrauchs- und Resistenzdaten, von Infrastruktur und Fachpersonal sowie von versorgungswissenschaftlichen Projekten, mit denen Forschungsergebnisse und Surveillance-Daten in Strategien und Bewertungen sowohl auf lokaler und regionaler als auch nationaler Ebene umgesetzt werden können. Ein Problem vor allem im Klinikbereich ist der Mangel an geschultem Personal, aber auch in anderen Bereichen hat Deutschland Nachholbedarf. Initiativen und Projekte, die teilweise im Rahmen der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie gefördert wurden, haben hier bereits zu bescheidenen Erfolgen geführt. Insbesondere zu nennen sind GERMAP – ein Antibiotikaverbrauchs- und -resistenzatlas aus dem Human- und Veterinärbereich, bessere Datentransparenz im Bereich Antibiotikaverbrauchssurveillance, die so genannte ABS-Fortbildungsinitiative mit ABS-Experten-Netzwerk und die Bemühungen um mehr Fachpersonal vor allem in der klinischen Infektiologie. Dieser Artikel ist eine kurze Zusammenfassung der Hintergründe und möglicher Maßnahmen im Bereich rationale Antibiotikaverordnung durch Ärzte in Deutschland.

Kern, W. V.

Abstract

To minimize the problem of antibiotic resistance and therapeutic failure rational strategies for high quality utilisation of antibiotics are urgently needed both in hospitals and in the outpatient sector – like in the most countries also in Germany. This requires the availability of data regarding prescription and consumption of antibiotics as well as resistance data and utility projects. Infrastructure and personnel have to be provided, which translate research results and surveillance data into evaluations and strategies at local, regional and national levels. A major problem especially in the hospitals is the lack of appropriately trained staff. Initiatives and projects – partially funded under the German Antibiotic Resistance Strategy – led to modest improvement. To mention, in particular, are GERMAP – an antibiotic consumption and resistance map from the human and veterinary medicine, better data transparency in the field of antibiotic utilisation surveillance, the so-called ABS training initiative with ABS expert network and efforts to provide more specialised personnel in clinical infectiology. This article is a short summary of background and possible measures in the area of rational prescription of antibiotics through doctors in Germany.

Hintergrund: mehr Infektionen, intensiver Antibiotikaeinsatz, mehr Antibiotikaresistenz, weniger neue Substanzen

Mehr Infektionen im Zusammenhang mit der demographischen Entwicklung und auch dem medizinischen Fortschritt haben in vielen Regionen zu einem erheblichen Anstieg der Antibiotikaverordnungen geführt, oft mit einer Betonung der empirischen Behandlung mit sehr breit wirksamen Substanzen (1). Hinzu kommen teilweise erhebliche Mengen von Antibiotika, die in der Veterinärmedizin und Lebensmittelproduktion eingesetzt werden, darunter viele Substanzen, die auch in der Humanmedizin gebraucht werden (2;3). Die damit in Gang gesetzte nahezu unvermeidliche Resistenzentwicklung wird durch Effekte im Rahmen der Globalisierung noch amplifiziert. Zugleich sind Neuentwicklungen von innovativen Antibiotika in den letzten 10–20 Jahren auf einem noch nie gekannten

Tiefstand angekommen (4). Schreibt man diese Entwicklung fort – so der von Großbritannien in Auftrag gegebene sogenannte AMR-Report von Lord Jim O’Neill – ist der medizinische Fortschritt in der Onkologie, beim Organersatz und in der Transplantationsmedizin durch Antibiotikaresistenz bedingte Todesfälle massiv gefährdet (5).

Ein unterschätztes Problem ist, dass bestimmte Entwicklungen hin zu mehr Antibiotikaresistenz über einen sehr langen Zeitraum persistieren und möglicherweise irreversibel sein können. Beispiele sind die hochgradige Aminoglykosidresistenz bei Enterokokken und die Resistenz von *E. coli* gegenüber Streptomycin, Sulfonamid bzw. Cotrimoxazol. Basierend auf Untersuchungen in England wurden hier bei klinischen Isolaten keine Änderungen beobachtet, obwohl die Anwendung dieser Substanzen in der Humanmedizin über die letzten 30 Jahre sehr stark zurückgegangen ist, inzwischen zum Teil verschwindend gering ist, und von dieser Seite ein Selektionsdruck nicht mehr ausgehen kann (6). Die Gründe hierfür sind vielfältig. Die Genetik der Antibiotikaresistenz kann sehr komplex sein. Bei Vorliegen von verschiedenen Resistenzgenen auf einem Plasmid beispielsweise kann es durch Einsatz einer Substanz B zu einer übertragbaren Resistenz auch gegenüber A kommen. Die Selektion oder Koselektion kann außerhalb des humanmedizinischen Bereiches (z. B. Lebensmittelproduktion) erfolgen, durch Übertragung aus dem Lebensmittelbereich auf den Menschen jedoch für die Humanmedizin relevant werden. Restriktion und Mengenreduktion bestimmter Antibiotikaklassen in Teilbereichen des Gesamtsystems Humanmedizin, Veterinärbereich/Lebensmittelproduktion als Reaktion auf solche problematische Entwicklung bietet keine ausreichende Sicherheit hinsichtlich Minimierung der Resistenzproblematik. Andererseits scheinen sich bestimmte Antibiotika bzw. Antibiotikaklassen bezüglich des Risikos einer Resistenzentwicklung zu unterscheiden.

Damit allein ist schon der Bedarf an nachhaltigen, rationalen und intelligenten Antibiotikaverordnungsstrategien – auch mit dem Begriff „*Antibiotic Stewardship*“ (ABS) bezeichnet – gut begründbar (7). Hinzu kommen Befunde aus der Mikrobiomforschung, die u. a. eine Behandlung mit bestimmten Substanzen mehr als mit anderen über unterschiedliche Effekte auf das Mikrobiom mit Adipositas und Allergien in Verbindung bringt, und Probleme und Unsicherheiten in der adäquaten Infektionsbehandlung völlig unabhängig von der Resistenzproblematik. So sind zugelassene Dosierungen nicht immer optimale Dosierungen, und die Grenzwerte nach In-vitro-Testung („empfindlich“ versus „resistent“) sind keineswegs immer ausreichend validiert. Es ist heute unbestritten, dass es tatsächlich Reserven in der Optimierung der Antiinfektivverordnungsqualität gibt, und auch eine Verbrauchsreduktion ohne Gefährdung des Patienten (und ohne wesentliche ökonomische Einbußen in der Lebensmittelproduktion) möglich ist (4;5).

Inadäquate Verordnungen in der Humanmedizin

Wieviel Antibiotikatherapie kann man in der Humanmedizin einsparen? Wie hoch ist die Rate von inadäquaten Verordnungen, d. h. umstrittene Indikation, nicht empfohlene/falsche Substanz, falsche Dosis, inkorrekte Dauer? Die Schätzungen gehen hier weit auseinander – je nach Setting (Krankenhaus bzw. Krankenhausabteilung, ambulante Medizin je nach Facharztdisziplin) und Geographie – im Vergleich verschiedener Länder miteinander aber auch innerhalb eines Landes (8). Im ambulanten Bereich werden oft 30 % Einsparpotenzial

genannt – vor allem bei Atemwegsinfektionen. Studien aus der Allgemeinmedizin haben gezeigt, dass es auch in Deutschland durchaus Einsparungspotenzial in der Antibiotikaverordnung in dieser Größenordnung gibt (9). Erfahrungen aus den Niederlanden – wo die ambulante Verordnungsdichte konsistent niedriger als in Deutschland ist – zeigen mit bestimmten Interventionen ein Reduktionspotenzial der Antiinfektivverordnungen bei erwachsenen Patienten von rund zusätzlich 20 % (10). Innerhalb Deutschlands gibt es ebenfalls Unterschiede in der Rate von Antibiotikaverordnungen bei Atemwegsinfektionen in der Größenordnung von etwa 15 % (11), die nicht überzeugend durch Alters- und Morbiditätsunterschiede erklärt sind. Neben der speziell auch bei Atemwegsinfektionen (zu mehr als 90 % viral bedingt) geforderten kritischen Indikationsstellung und Therapiedauerbegrenzung spielt für die Qualität der Antibiotikaverordnung auch die Präferenz von Substanzen/Substanzklassen eine Rolle. In Deutschland beispielsweise gibt es seit Jahren eine ansteigende Präferenz von Oralcephalosporinen (siehe Tabelle 1) insbesondere bei Atemwegsinfektionen, wo sie aber gar nicht oder zumindest nicht als Erstlinientherapie empfohlen sind (12;13). Dies hat – nahezu einmalig in ganz Europa – dazu geführt, dass in Deutschland das Verhältnis zwischen Penicillinderivaten und Cephalosporinen ungewöhnlich verschoben ist zugunsten von Cephalosporinen (14). Ungewöhnlich deshalb, weil die wenigen bakteriellen Atemwegsinfektionen wie auch ambulant erworbene Pneumonien in erster Linie durch Pneumokokken verursacht werden und so in der Regel mit Amoxicillin besser behandelbar sind als mit dem beliebten Oral-Cephalosporin Cefuroximaxetil und anderen ähnlichen Substanzen.

Tabelle 1: Vergleich der Anteile (in %) der Verordnungen versus Anteile (in %) der Tagesdosen (in DDD) für Basispenicilline, Penicilline mit erweitertem Spektrum (Aminopenicilline/Betalaktamaseinhibitor-Kombinationen und Flucloxacillin), Cephalosporine, Fluorchinolone und Makrolide/Clindamycin zwischen 2008 und 2014 (an 100 % fehlende Anteile entfallen auf weitere Wirkstoffgruppen). Quelle: Zentralinstitut der kassenärztlichen Bundesvereinigung (ZI).

| Wirkstoffgruppe | % DDD | | % Verordnungen | |
|--------------------------------------|-------|------|----------------|------|
| | 2008 | 2014 | 2008 | 2014 |
| Basispenicilline | 29,7 | 25,7 | 20,8 | 17,9 |
| Penicilline mit erweitertem Spektrum | 2,1 | 3,1 | 3,2 | 4,8 |
| Oralcephalosporine | 14,0 | 22,6 | 16,0 | 21,9 |
| Fluorchinolone | 10,3 | 10,1 | 18,1 | 17,3 |
| Makrolide/Clindamycin | 17,4 | 15,1 | 22,6 | 19,4 |

Für den stationären Sektor gibt es aus Deutschland sehr wenig kritische Prüfungen der Adäquatheit von Antibiotikatherapien. Bekannt ist die zu hohe, inadäquate Rate von > 24 Stunden hinaus verlängerter perioperativer Prophylaxe (15). Unseren Schätzungen zufolge würde alleine eine strikte Befolgung der Leitlinien in diesem Bereich eine Reduktion der Antibiotika-Gesamtverbrauchsichte im Krankenhausbereich um etwa 10 % oder mehr

(meistens Cephalosporine) bedeuten (Verbrauchsichte ca. 50 % in operativen Fächern, davon ca. 30 % in der perioperativen Prophylaxe, davon wiederum können ca. zwei Drittel eingespart werden). Zahlreiche internationale interventionelle Studien in verschiedenen Krankenhausbereichen und bei unterschiedlichen Indikationen zeigen in der Gesamtschau ein Einsparpotenzial von rund 20–30 % – ohne Gefährdung der Behandlungsergebnisse und der Prognose des Patienten (16-19). Auch sind durch rein qualitative Änderungen der Verordnung im Krankenhausbereich ohne Änderung der Verbrauchsichte bereits Effekte auf Resistenzentwicklung und Häufigkeit von *Clostridium difficile*-Infektion und Resistenzraten zu erzielen (intelligente Verordnung) (16-24). Meist geht es dabei um die Gruppe der so genannten 4C-Antibiotika (Cephalosporine, Chinolone, Clindamycin/Clarithromycin, Co-Amoxiclav). Eine Reduktion von Cephalosporinen und Fluorchinolonen ohne Änderung im Gesamtverbrauch kann zu einer Reduktion der *C. difficile*-Infektionen um 50 % führen (16-18). Schaffen Infektiologen und/oder ABS-Teams darüber hinaus noch eine Reduktion des Gesamtverbrauchs, können die Effekte noch stärker sein. Zu betonen ist, dass die jüngeren versorgungswissenschaftlichen Untersuchungen in diesem Bereich zeigen konnten, dass dadurch die Prognose des Patienten nicht leidet (16).

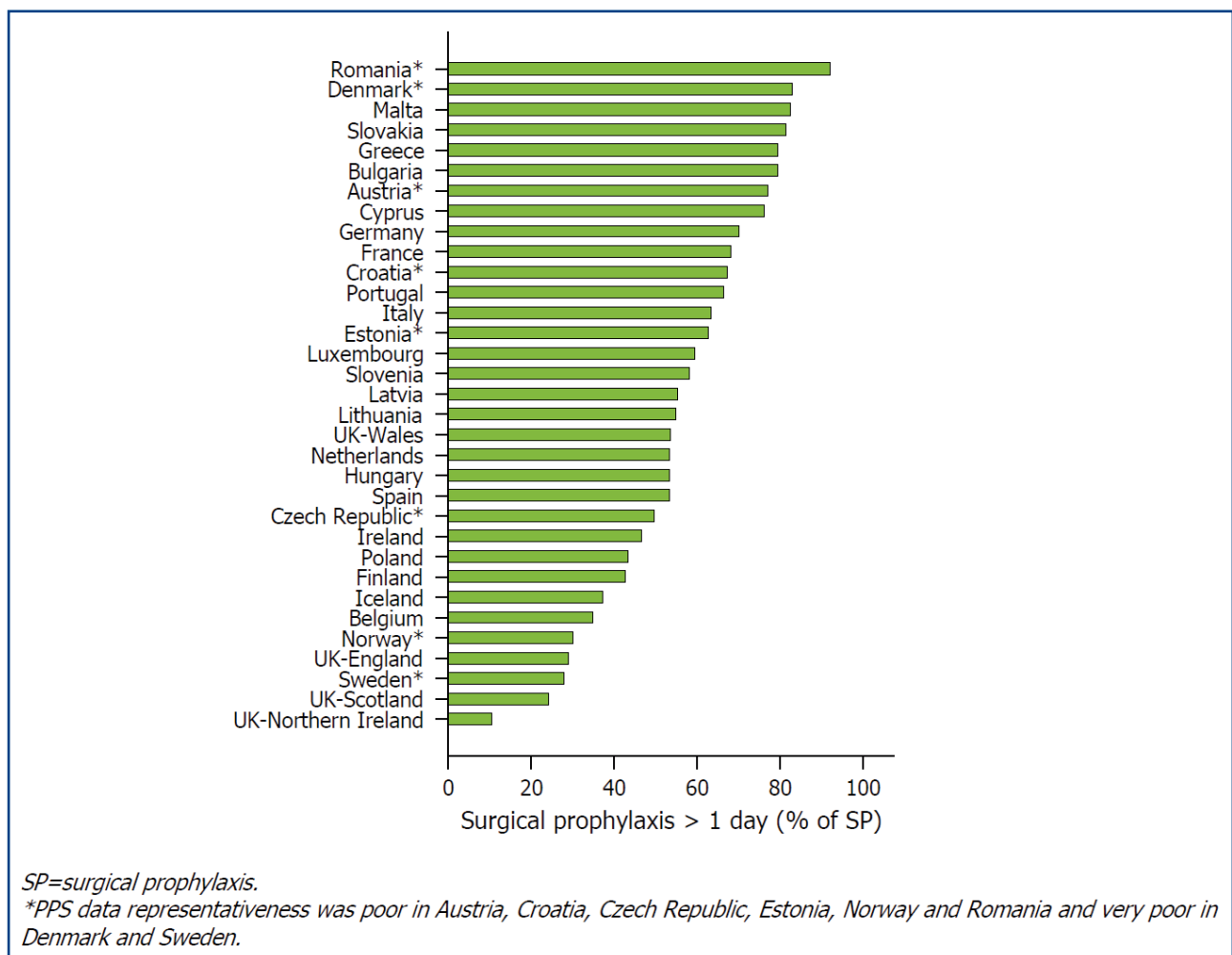


Abbildung 1: Anteil der Fälle mit perioperativer Antibiotikaphylaxe, in denen die Antibiotika länger als einen Tag verordnet worden sind, im europäischen Vergleich, im Rahmen einer Punkt-Prävalenzerhebung 2011/2012. Quelle: ECDC (15).

Problemlösungen ambulant

Welche Maßnahmen in welchem Kontext tatsächlich eine wesentlich verbesserte Verordnungsqualität und eine Minimierung der Resistenzproblematik im ambulanten Bereich erzielen, ist nicht ganz klar. Vieles ist getestet worden, u. a.: Verwendung von CRP-Schnelltests und Schulungen hierfür, Kommunikationstraining (Arzt-Patienten-Interaktion) oder beides zusammen, einfache Antibiotika-Schulungen und Qualitätszirkel, verzögerte Rezept-einlösung als Strategie, Schulung und Feedback zusammen mit einem Qualitätssystem als Teil der Praxisakkreditierung, Feedback zu Verordnungshäufigkeiten (Mengen, nicht Kosten; *benchmarking*), schriftliche Begründung der Indikation in einem Online-System plus Verbrauchsfeedback, Verbrauchsfeedback speziell für Intensivverschreiber, an Patienten adressierte Plakate in der Praxis mit Erklärung zur Verantwortlichkeit des Praxisinhabers für einen kritischen rationalen Antibiotikaeinsatz, Kampagnen adressiert an die Patienten/Öffentlichkeit mittels Fernsehspots. Oft sind es Kombinationen von Maßnahmen, die die besseren Effekte erzielt haben. Daten zur Effektivität in deutschen Praxen sind jedoch rar. Die Methodik der Interventionen und auch die Ergebnisse aus Studien in anderen Ländern sind nicht einfach auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar (25). Die Nachhaltigkeit der verschiedenen Interventionen ist ebenfalls schwer beurteilbar – vor allem allgemeine Kampagnen (Plakate, TV-Spots etc.) sind, wenn überhaupt, nur sehr kurzzeitig wirksam (26). Als nachhaltige Maßnahme plausibel erscheint am ehesten eine Identifizierung von Hochverschreiberpraxen bzw. Verordnern von nicht leitlinienkonformen Antibiotika mittel Qualitätsindikatoren und entsprechende Angebote von (Pflicht-?) Schulungen in allgemeinen Fragen der Antibiotikabehandlung, CRP-Anwendung, Arzt-Patienten-Kommunikation etc. Ein Verschreibungsmengenfeedback an Hochverordner alleine war in Großbritannien nicht sehr effektiv (27).

Problemlösungen stationär

Im Klinikbereich sind es in der Regel strukturelle Defizite, die eine Qualitätsverbesserung der Antibiotikaverordnung behindern. Die Instrumente und Maßnahmen für erfolgreiches ABS im Akutkrankenhaus sind in Leitlinien und Empfehlungen wiederholt beschrieben und begründet worden (28-32). Der Blick zu Vergleichszwecken in die internationale Literatur sowie Umfragen bestätigen, dass es in erster Linie an Fachpersonal fehlt und es in den Kliniken für den Bereich rationale Antiinfektivaverordnung außerhalb der Arzneimittelkommissionen keine übergeordnete Verantwortlichkeiten gibt (33-35). Es sind sehr wenig infektiologische Fachabteilungen in Deutschland eingerichtet, die dann auch Weiterbildungsfunktionen und -kapazität haben. Die Dichte an Fachärzten für Infektiologie bzw. Ärzten mit der entsprechenden Zusatzweiterbildung, die Patienten mit komplexen Infektionen betreuen oder als Konsiliarärzte mitbetreuen und bezüglich ABS strategisch tätig sein können (36;37), liegt im europäischen und internationalen Vergleich im unteren Viertel. ABS wird oft mit Krankenhaushygiene gleichgesetzt, obwohl dafür sehr unterschiedliche Kompetenzen und Expertise gebraucht werden. ABS-Programme brauchen moderne EDV-Unterstützung für die Verordnungs- und Erregerstatistiken und ggf. elektronische Verordnungshilfen. Sie benötigen eine gute Kooperation mit der Klinikapotheke ebenso wie mit der medizinischen Mikrobiologie und Krankenhaushygiene. Die meisten

Kliniken in Deutschland werden allerdings von externen Laboratorien mit mikrobiologischen Laborleistungen und oft auch mit krankenhaushygienischen Dienstleistungen versorgt. Zudem sind Mikrobiologie als auch Krankenhaushygiene keine patientennahen klinischen Disziplinen. Eine solche klinische Expertise und Erfahrung am Krankenbett werden jedoch bei Therapieentscheidungen dringend benötigt.

- Einrichtung einer Antiinfektivakommission*
- ABS-Team[#] mit mindestens einem Kliniker und einem Apotheker, ABS-Teamleitung durch einen Infektiologen oder geschulten Kliniker, Deputat für Aktivitäten des ABS-Teams in Höhe von 0,5 bis 1,5 Vollkräften pro 250 Betten, EDV-Unterstützung, Jahresbericht des ABS-Teams
- Explizite Benennung eines Apothekers mit Verantwortlichkeit für den Bereich Antiinfektiva
- Erstellung und Pflege lokaler Leitlinien
- Lokale Sonderrezeptregelung für Antiinfektiva und/oder Empfehlungen für die Reevaluation der Antiinfektivaverordnung
- Dokumentation in der Krankenakte von Behandlungsindikation, Substanzwahl, Applikation und geplanter Behandlungsdauer
- Verfügbarkeit von Erreger- und Resistenzstatistiken sowie Antinfektivaverbrauchsberichten, Verwendung von infektiologischen Qualitätsindikatoren
- Prüfung der perioperativen Prophylaxe (Substanzwahl, Timing, Dauer)
- Verfügbarkeit von Online-Entscheidungshilfen mit Relevanz für den Antiinfektiva-einsatz
- Patientennahe mikrobiologische Labordiagnostik mit Rund-um-die-Uhr-Diensten bei Notfallpatienten, Verfügbarkeit von Schnelldiagnostik bzw. POC-Diagnostik mit Relevanz für den Antiinfektiva-einsatz
- Verwendung unterschiedlicher Instrumente mit unterschiedlichen Adressaten zur Optimierung der Verschreibungsqualität wie z. B. Fortbildung der Verordner, Informationsbroschüren und Informationskampagnen für Patienten und ärztliche Schulung in Kommunikation

* z. B. im Rahmen der Arzneimittelkommission oder als Erweiterung der Hygienekommission zu einer Infektions- und Hygienekommission;

[#] als explizite Aufgabe einer klinischen Abteilung Infektiologie oder – sofern eine solche Abteilung nicht eingerichtet ist – als Stabsabteilung eines Krankenhauses oder Krankenhausverbundes.

Abbildung 2: ECDC-Empfehlungen für Krankenhäuser bezüglich Infrastruktur und Aktivitäten im Bereich Antibiotic Stewardship (32).

Es existieren kaum klinikweite spezialisierte Kommissionen oder multidisziplinäre Arbeitsgruppen mit Fachärzten und Fachapothekern (wie in Belgien und den Niederlanden in allen Krankenhäusern inzwischen verfügbar) oder zumindest mit speziell zu ABS fortgebildetem Personal, die im Bereich Antiinfektivverordnung spezifisch Verantwortung übernehmen könnten und hierfür einen Auftrag (Mandat), Personalfreistellung (Deputat) und sonstige Ressourcen seitens der Klinikleitung erhalten. Defizite gibt es auch noch bei der Datengrundlage für ABS-Entscheidungen. Beispielsweise verfügen die meisten Kliniken in Deutschland nicht über regelmäßige Antiinfektivverbrauchsdaten im Format Tagesdosen pro Pflagestage. Zwar ist die Verfügbarkeit von mikrobiologischen Daten besser, erreicht aber selbst in größeren Akutkliniken keinesfalls mehr als 80 %, und Standards für eine zeitnahe zuverlässige Erreger- und Resistenzstatistik sind nicht definiert (38).

Die deutsch-österreichische Leitlinie zu ABS im Krankenhaus hat entsprechende Empfehlungen sowohl zu Struktur und Voraussetzungen als auch zu den ABS-Aktivitäten formuliert, die weitgehend den bereits verfügbaren Leitlinien zu diesem Thema folgen (30;39). Aufgrund der personellen Defizite ist in Deutschland (wie auch in anderen Ländern) als Interimslösung in eine Schulung mittels Intensivkursen von Ärzten und Apothekern zu ABS im Krankenhaus investiert worden (33;34). Das Kursprogramm besteht aus vier Wochenkursen („*ABS Basics*“, „*ABS Fellow*“, „*ABS Advanced*“, „*ABS Expert*“), wobei die Teilnehmer zwischen den Kursteilen „*ABS Advanced*“ und „*ABS Expert*“ zusätzlich ein Praktikum zur Entwicklung, Einführung und Umsetzung erster ABS-Maßnahmen im eigenen Krankenhaus absolvieren, deren Ergebnisse im abschließenden ABS-Expert-Kurs durch die Teilnehmer vorgestellt und diskutiert werden. Das Fortbildungsprogramm umfasst damit insgesamt rund 160 Präsenzstunden plus 40 Praktikumsstunden. Das Abschlusszertifikat „*ABS-Experte*“ ist an die erfolgreiche Teilnahme der drei Aufbaukurse „*ABS Fellow*“, „*ABS Advanced*“ und „*ABS Expert*“ gebunden. Die Kursgröße beträgt 30 Teilnehmer, wobei sich die Teilnehmer aus überwiegend klinisch tätigen Fachärzten (Innere Medizin, internistische Intensivmedizin, Anästhesiologie u. a.) und Medizinischen Mikrobiologen sowie aus Krankenhausapothekern zusammensetzen. Die enorme Nachfrage der 2010 bis Anfang 2014 vom Bundesministerium für Gesundheit geförderten Fortbildungsinitiative und das ausgesprochen positive Feedback zeigen den großen Bedarf für derartige, industrieunabhängige Fortbildungen deutlich auf. Es sind inzwischen mehr als 500 solcher ABS-Experten zertifiziert worden, die sich im so genannten ABS-Expertennetzwerk austauschen. Der Bedarf liegt bei etwa 1000 solcher ABS-Experten – neben weiteren rund 1000 Stellen für Infektiologen – vor allem an größeren Kliniken. Die Kommission Antibiotikatherapie & -resistenz (ART-Ko) beim RKI plant nun eine Stellungnahme zu strukturellen und personellen Voraussetzungen für die Sicherung einer rationalen Antiinfektivverordnung in Krankenhäusern, die viele der obigen Überlegungen und Erfahrungen als nationale Empfehlung – ähnlich den Empfehlungen zur Strukturierung der Krankenhaushygiene – zusammenfasst.

Fazit für die Praxis

Der Antibiotikaverbrauch in der Humanmedizin kann ohne Gefährdung für Patienten und mit Erfolg im Sinne einer Resistenzminimierung reduziert werden. Ambulante und stationäre Medizin brauchen hierfür unterschiedliche Interventionen. Beiden gemeinsam ist jedoch der Bedarf an mehr Schulung und Fortbildung bzw. fachärztlichem Personal. Versorgungswissenschaftliche Studien und Projekte sind enorm wichtig geworden, um Interventionen und Interventionsbündel mit konsistenten Effekten auf die Resistenzminimierung zu beschreiben und weiterzuentwickeln. Durch die Dynamik bei der epidemiologischen Entwicklung von Infektions-

erregern – antibiotikaempfindlichen wie auch -resistenten – braucht es eine kontinuierliche professionelle Surveillance auf verschiedenen Ebenen, um den oft entstehenden Anpassungsbedarf in Interventionen zu entdecken. Bei allen Bemühungen um Resistenzminimierung darf der Blick auf klinische Endpunkte bei der Sicherung einer rationalen Antibiotikaverordnung niemals vernachlässigt werden, ebenso relevant sind der Kontext der Antibiotikaaanwendung in der Lebensmittelproduktion und Veterinärmedizin sowie der Erregerausbreitung im Rahmen der Globalisierung.

Literatur

- 1 van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A et al.: Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 742-750.
- 2 ECDC/EFSA/EMA first joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals. *EFSA Journal* 2015; 13: 4006.
- 3 Lhermie G, Gröhn YT, Raboisson D: Addressing antimicrobial resistance: an overview of priority actions to prevent suboptimal antimicrobial use in food-animal production. *Front Microbiol* 2017; 7: 2114.
- 4 Laxminarayan R, Duse A, Wattal C et al.: Antibiotic resistance – the need for global solutions. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 1057-1098.
- 5 O'Neill J (Hrsg.): Review on Antimicrobial Resistance: Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR_Review%20Paper%20%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf (letzter Zugriff: 23. Juni 2017). London, Dezember 2014.
- 6 Bean DC, Livermore DM, Papa I, Hall LM: Resistance among *Escherichia coli* to sulphonamides and other antimicrobials now little used in man. *J Antimicrob Chemother* 2015; 56: 962-964.
- 7 MacDougall C, Polk RE: Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 638-656.
- 8 Marquet K, Liesenborgs A, Bergs J et al.: Incidence and outcome of inappropriate in-hospital empiric antibiotics for severe infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2015; 19: 63.
- 9 Altiner A, Brockmann S, Sielk M et al.: Reducing antibiotic prescriptions for acute cough by motivating GPs to change their attitudes to communication and empowering patients: a cluster-randomized intervention study. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 638-644.
- 10 Vervloet M, Meulepas MA, Cals JW et al.: Reducing antibiotic prescriptions for respiratory tract infections in family practice: results of a cluster randomized controlled trial evaluating a multifaceted peer-group-based intervention. *NPJ Prim Care Respir Med* 2016; 26: 15083.
- 11 Schulz M, Kern WV, Hering R et al.: Antibiotikaverordnungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland bei bestimmten Infektionserkrankungen in 2009 – Teil 1 und 2: <http://www.versorgungsatlas.de/themen/versorgungsprozesse/?tab=6&uid=46> (letzter Zugriff: 23. Juni 2017). Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi); Versorgungsatlas-Bericht Nr. 14/04; Berlin 2014.
- 12 Bätzing-Feigenbaum J, Schulz M, Schulz M et al.: Outpatient antibiotic prescription. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 454-459.
- 13 Kern WV, Schaufler J, Telschow C: Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich, In: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (Hrsg.): GERMAP2015 – Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. Rheinbach: Antinfectives Intelligence, 2016; 9-15.
- 14 Kern WV, Schulz M, Mangiapane S.: Antibiotikaver-schreibung im ambulanten Setting – welche Qualitäts-indikatoren sind geeignet? In: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg (Hrsg.): GERMAP2012 – Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. Rheinbach: Antinfectives Intelligence, 2014; 18-22.
- 15 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC): Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011-2012. Stockholm: ECDC; 2013.
- 16 Davey P, Marwick CA, Scott CL et al.: Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2: CD003543.
- 17 Akpan MR, Ahmad R, Shebl NA et al.: A review of quality measures for assessing the impact of antimicrobial stewardship programs in hospitals. *Antibiotics (Basel)* 2016; 5: e5.
- 18 Karanika S, Paudel S, Grigoras C et al.: Systematic review and meta-analysis of clinical and economic outcomes from the implementation of hospital-based antimicrobial stewardship programs. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 4840-4852.

(Zitate 19–39 siehe folgende Seite.)

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Winfried V. Kern, Freiburg
kern@if-freiburg.de

- 19 Schuts EC, Hulscher ME, Mouton JW et al.: Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 847-856.
- 20 Dingle KE, Didelot X, Quan TP et al.: Effects of control interventions on *Clostridium difficile* infection in England: an observational study. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 411-421.
- 21 DiDiodato G, McArthur L: Evaluating the effectiveness of an antimicrobial stewardship program on reducing the incidence rate of healthcare-associated *Clostridium difficile* infection: a non-randomized, stepped wedge, single-site, observational study. *PLoS One* 2016; 11: e0157671.
- 22 Lawes T, López-Lozano JM, Nebot C et al.: Turning the tide or riding the waves? Impacts of antibiotic stewardship and infection control on MRSA strain dynamics in a Scottish region over 16 years: non-linear time series analysis. *BMJ Open* 2015; 5: e006596.
- 23 Lawes T, Lopez-Lozano JM, Nebot CA et al.: Effects of national antibiotic stewardship and infection control strategies on hospital-associated and community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections across a region of Scotland: a non-linear time-series study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 1438-1449.
- 24 Lawes T, Lopez-Lozano JM, Nebot CA et al.: Effect of a national 4C antibiotic stewardship intervention on the clinical and molecular epidemiology of *Clostridium difficile* infections in a region of Scotland: a non-linear time-series analysis. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 194-206.
- 25 Böhmer F, Wollny A, Altiner A: Optimising prescribing for acute respiratory tract infections as an example for antimicrobial stewardship in primary care. In: Pulcini C, Ergonül O, Can F, Beovic B (Hrsg.): *Antimicrobial Stewardship*. London: Academic Press/Elsevier, 2017; 167-174.
- 26 King S, Exley J, Taylor J et al.: Antimicrobial stewardship: the effectiveness of educational interventions to change risk-related behaviours in the general population: a systematic review. *Rand Health Q* 2016; 5: 2.
- 27 Hallsworth M, Chadborn T, Sallis A et al.: Provision of social norm feedback to high prescribers of antibiotics in general practice: a pragmatic national randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1743-1752.
- 28 Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM et al.: Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62: e51-77.
- 29 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use*: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng15/evidence/full-guideline-74002861> (letzter Zugriff: 15. März 2015). London, 2015.
- 30 de With K, Allerberger F, Amann S et al.: Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001_S3_Antibiotika_Anwendung_im_Krankenhaus_2013-12.pdf (letzter Zugriff: 15. März 2015). S3-Leitlinie, AWMF-Registernummer 092/001; 15. Dezember 2013.
- 31 Pollack LA, Plachouras D, Sinkowitz-Cochran R et al.: A concise set of structure and process indicators to assess and compare antimicrobial stewardship programs among EU and US hospitals: results from a multinational expert panel. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016; 37: 1201-1211.
- 32 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC): *Technical Report – Proposals for EU guidelines on the prudent use of antimicrobials in humans*. Stockholm: ECDC; 2017.
- 33 Kern WV, de With K: *Rationale Antibiotikaverordnung*. Bundesgesundheitsbl 2012; 55: 1418-1426.
- 34 Kern WV: *Fortbildungsinitiative Antibiotic Stewardship für Krankenhausärzte und-apotheker. Krankenhaushygiene* up2date 2012; 7: 47-54.
- 35 Kern WV, Fätkenheuer G, Tacconelli E, Ullmann A: [Infectious diseases as a clinical specialty in Germany and Europe]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitsw* 2015; 109: 493-499.
- 36 Pulcini C, Botelho-Nevers E, Dyar OJ, Harbarth S: The impact of infectious disease specialists on antibiotic prescribing in hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 963-972.
- 37 Rieg S, Küpper MF: Infectious diseases consultations can make the difference: a brief review and a plea for more infectious diseases specialists in Germany. *Infection* 2016; 44: 159-166.
- 38 de With K, Kern WV: *Antimicrobial stewardship in Germany*. In: Pulcini C, Ergonül O, Can F, Beovic B (Hrsg.): *Antimicrobial Stewardship*. London: Academic Press/Elsevier, 2017; 275-279.
- 39 de With K, Wilke K, Först G et al.: *Antibiotic Stewardship (ABS) in Akutkrankenhäusern – neue Erfahrungen und Empfehlungen*. *Dtsch Med Wochenschr* 2017; 142: 177-182.

Kommentar

Isolierte distale Venenthrombose – antikoagulieren oder nicht antikoagulieren?

Zusammenfassung

Im Zusammenhang mit den aktuellen Leitlinien (1) werden die Ergebnisse der CACTUS-Studie (5) zur Behandlung distaler tiefer Beinvenenthrombosen mit und ohne Antikoagulation diskutiert.

Creutzig, A.

Abstract

Results of the „CACTUS-Study“ (5) for the therapy of distal deep vein thrombosis with or without anticoagulation are discussed in context with current guidelines (1).

Die isolierte distale Venenthrombose (TVT) betrifft die tiefen Unterschenkelvenen (Venae tibiales anteriores, tibiales posteriores, fibulares) und/oder die Muskelvenen (Gastrocnemiusvenen, Soleusvenen). Die Trifurkation oder die Vena poplitea wird dabei nicht erreicht.

Gemäß der aktuellen deutschen Leitlinie sollte die isolierte distale TVT nicht länger als drei Monate antikoaguliert werden, auch wenn sie als Rezidiv oder idiopathisch auftritt (1). Es ist bisher nicht ausreichend untersucht, ob bestimmte Patientengruppen von einer längeren oder kürzeren Behandlungsdauer bzw. von einer reduzierten Antikoagulation profitieren. Bei fortbestehender Risikoeerkrankung wie Antiphospholipid-Syndrom oder aktiver Tumorerkrankung kann eine prolongierte Antikoagulation über drei Monate hinaus sinnvoll sein. Andererseits ist bei erhöhtem Blutungsrisiko bzw. bei sehr geringer Thrombuslast eine kürzere Behandlungsdauer zu erwägen, ggf. auch mit reduzierter Antikoagulation, und das dann unter sonographischer Befundkontrolle (1).

Die Leitlinie weist darauf hin, dass höhergradige Evidenzen zur Notwendigkeit der Antikoagulation fehlen. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse (2) konnte nur eine kleine, prospektive, offene randomisierte Studie identifizieren, die eine therapeutische Antikoagulation (Nadroparin für zehn Tage) mit Kompressionsbehandlung gegen eine alleinige Kompressionsbehandlung testete. 107 Patienten mit Muskelvenenthrombose und klinisch niedrigem Propagationsrisiko (beinahe ausschließlich ambulante Patienten ohne Krebserkrankung) zeigten in beiden Gruppen eine identische Propagationsrate von 3,7 % (3).

Im Vergleich zur proximalen TVT handelt es sich bei der distalen TVT um eine prognostisch günstigere Verlaufsform, die weniger Rezidive und seltener ein postthrombotisches Syndrom (PTS) verursacht, wobei beides klinisch nicht zu vernachlässigen ist. Es scheint klar zu sein, dass eine Wadenvenenthrombose in die proximalen Venen aszendieren muss, um ein Risiko für eine Lungenembolie oder ein relevantes PTS darzustellen, was nach der Leitlinie des American College of Chest Physicians (ACCP) in 15 % der Fälle ist (4).

Bleibt die TVT distal, bräuchte sie mangels Folgen nicht antikoaguliert zu werden. In der CACTUS-Studie wurde nun dieser Frage nachgegangen (5). Es wurden 259 Patienten mit

isolierter distaler TVT randomisiert in eine Gruppe mit therapeutischer Antikoagulation mit Nadroparin für sechs Wochen und eine Gruppe mit Plazebo. Der Anteil der Patienten mit Aszension oder Lungenembolie war nicht signifikant unterschiedlich (3 % vs. 5 %, $p = 0,54$). Klinisch relevante, nicht größere Blutungen waren in der Verumgruppe signifikant häufiger (4 % vs. 0 %, $p = 0,0255$). Danach schadet eine Antikoagulation mehr als sie nützt. Allerdings handelte es sich, wie bei solchen Studien üblich, um ein streng selektioniertes Patientenkollektiv: ausgeschlossen waren solche mit einer vorangegangenen Thromboembolie, mit aktiver Krebserkrankung oder weiter bestehenden Risikofaktoren. Zudem weist Schellong in einem Editorial (6) zu dieser Arbeit darauf hin, dass ein weiterer ganz erheblicher Selektionsprozess wirksam gewesen sein muss, weil – ganz im Gegensatz zu der hohen Prävalenz der isolierten distalen TVT in der täglichen Praxis – die Rekrutierung sehr schleppend war: In 23 Zentren aus 20 Ländern wurden nur 259 Patienten innerhalb von 76 Monaten eingeschlossen, also ca. ein Patient pro Zentrum in 7 Monaten. Das führte dazu, dass die ursprüngliche vorgesehene Patientenzahl von 572 nicht erreicht und die Studie damit underpowered war mit der Folge, dass die Konfidenzintervalle sehr weit waren, auch weil die Ereignisrate im Plazeboarm mit 5,4 % deutlich geringer als erwartet (10 %) war. Schellong vermutet, dass die verhaltene Rekrutierung auf die seinerzeit gültige Leitlinie des ACCP zurück zu führen ist. Die CACTUS-Studie wird deshalb nur explizite Low-risk-Patienten eingeschlossen haben.

Die ACCP-Leitlinie von 2012 empfiehlt (Grade 2c, also schwache Evidenz) bei isolierter TVT ohne „schwere Symptome“ oder Risikofaktoren für eine Extension eine sonografische Verlaufskontrolle über zwei Wochen durchzuführen, bei solchen mit schweren Symptomen oder Risiken für eine Propagation soll eine Antikoagulation durchgeführt werden. In der aktuellen Ergänzung der Guideline aus 2016 (7) wird empfohlen, dass bei sonografisch nachgewiesener Ausdehnung ohne Antikoagulation diese dann durchgeführt werden soll, auch wenn sie auf die distalen Venen beschränkt bleibt. Es wird darauf hingewiesen, dass Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko eher von der abwartenden Taktik profitieren. Empfinden die Patienten die wiederholten sonografischen Untersuchungen eher als lästig und haben sie mit einer medikamentösen Behandlung keine Probleme, sollten sie eher antikoaguliert werden.

Fazit für die Praxis

Die CACTUS-Studie zeigt uns, dass nicht jede isolierte distale TVT antikoaguliert werden muss. Das Problem ist nur, dass es keine sicheren prädiktiven Faktoren für eine Propagation gibt. Serielle Ultraschalluntersuchungen müssen sie deshalb ausschließen. Dies scheint für Patienten mit niedrigem Risiko für eine Extension zu gelten. Eine genaue studienbegründete Definition gibt es dafür nicht. Man nimmt an, dass Patienten mit po-

sitivem D-Dimer-Test, ausgedehnter oder nahe der proximalen Venen gelegener TVT (> 5 cm Längenausdehnung, Beteiligung mehrerer Venen, > 7 mm im Diameter), mit nicht reversiblen Risikofaktor wie Krebserkrankung, TVT in der Vorgeschichte oder stationär aufgetretener Thrombose ein höheres Risiko der Propagation haben und deshalb antikoaguliert werden sollten (4).

Literatur

- 1 Hach-Wunderle H, Kopp I: Interdisziplinäre S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. *Vasa* 2016; 45 (Suppl. 90).
- 2 Huang X-C, Hu X-H, Wang X-R et al.: Efficacy and safety of therapeutic anticoagulation for the treatment of isolated calf muscle vein thrombosis – a systematic review and meta-analysis. *Vasa* 2016; 45: 478-485.
- 3 Schwarz T, Buschmann L, Beyer J et al.: Therapy of isolated calf muscle vein thrombosis: a randomised, controlled study. *J Vasc Surg* 2010; 52: 1246-1250.
- 4 Guyatt GH, Akl EA, Crowther M et al.: Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): 7S-47S.
- 5 Righini M, Galanaud JP, Guenaguez H et al.: Anticoagulant therapy for symptomatic calf deep vein thrombosis (CACTUS): a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet Haematol* 2016; 3: e556-e562.
- 6 Schellong SM: Low risk is not enough: the dilemma of calf vein thrombosis. *Lancet Haematol* 2016; 3: e548-e549.
- 7 Kearon C, Akl EA, Ornelas J et al.: Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016; 149: 315-352.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Andreas Creutzig, Hannover
andreas@creutzig.de

Adaptive Pathways – steht ein Paradigmenwechsel in der Arzneimittelzulassung und Arzneimittelsicherheit bevor?

Zusammenfassung

Unter Adaptive Pathways wird, abhängig von Ergebnissen aus wenigen oder sehr kleinen klinischen Prüfungen der Phasen II und III, eine frühzeitige und schrittweise Zulassung von Arzneimitteln verstanden. Erkenntnisse aus der darauf folgenden praktischen Anwendung sollen später zu einem breiteren Kenntnisstand über Nutzen und Schaden führen. Begründet wird die Einführung dieses Konzepts mit Interessen von Patienten, Fachkreisen und Arzneimittelherstellern.

Das Konzept betrifft Arzneimittelzulassungen an sich sowie andere Wissenschaften, ethische Fragen, Patienteninteressen, Risikoperzeption und -akzeptanz sowie die Folgen für Versorgungssysteme. Es erfordert eine intensive Beobachtung der Anwendungspraxis und setzt erhebliche Änderungen der rechtlichen, wissenschaftlichen und logistischen Rahmenbedingungen voraus.

Das Konzept der Adaptive Pathways bedeutet eine Abkehr vom Grundsatz, dass nur wissenschaftlich ausreichend geprüfte Arzneimittel eine Zulassung erhalten können, und es wird Konsequenzen für die Arzneimittelsicherheit insgesamt haben. Es ist auch verzichtbar, weil Grundlagen für rasche und frühzeitige Zulassungen in begründeten Fällen in der EU bereits bestehen. Die kontroverse Diskussion um die Einführung des Konzepts der Adaptive Pathways muss dringend und transparent fortgeführt werden.

Hagemann, U.

Abstract

Adaptive pathways is understood as a premature and stepwise licensing of medicinal products depending on results from few or small clinical trials in phase I or II. Findings from subsequent practical use would lead to a broader knowledge of benefit and harm. Establishing this concept is motivated by interests of patients, clinicians and the pharmaceutical industry.

This concept concerns marketing authorisations as such as well as other sciences, ethics, patients' interests, risk perception and acceptance and consequences for health care delivery systems. It needs intense monitoring of the medical practice concerned and requires significant changes in the legal, scientific and logistic determining factors.

The concept of adaptive pathways implies a turning away from the basic principle that only sufficiently developed and investigated medicinal products can get a license. It will have consequences altogether for drug safety. It is dispensable because the basis for a rapid and early licensing of medicinal products in special cases is established in the EU. The controversial discussion about establishing the concept of adaptive pathways must be continued urgently and transparently.

Seit einiger Zeit wird auf Ebene von Arzneimittelbehörden in der Europäischen Union (EU) und in den USA, in Institutionen und Verbänden der pharmazeutischen Industrie sowie in der Fachliteratur über ein neues Konzept für eine raschere Zulassung neuartiger Arzneimittel (auch: „advanced therapies“) diskutiert. Bereits 2007 hat das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) bei der European Medicines Agency (EMA) in London ein „Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials with adaptive design“ erarbeitet und publiziert (1). Die Diskussion über dieses neue Konzept ist ohne großes öffentliches Echo weit vorangeschritten und sie ist bisher weitgehend

ohne Beteiligung der eigentlich betroffenen Personengruppen geführt worden. Diese sind, nahezu mit gleichem Gewicht: Patienten, Ärzte und Apotheker sowie Krankenversicherungen als Finanziere. Vor allem von den Betreibern und Befürwortern eines Konzepts der Adaptive Pathways werden vielfältige, geradezu altruistisch anmutende Argumente angeführt, um einen weitreichenden Konzeptwechsel für die Zulassung von Arzneimitteln, der mit Adaptive Pathways verbunden ist, zu rechtfertigen, voranzubringen und abzuschließen. Die EMA hat dazu im Jahre 2014 ein Pilotprojekt initiiert (2), um anhand fiktiver Beispiele die Anforderungen und Konsequenzen eines Adaptive Pathway mit allen beteiligten Gruppen zu diskutieren.

Was wird unter Adaptive Pathways verstanden?

Unter Adaptive Pathways wird eine schrittweise Zulassung von (vor allem neuartigen) Arzneimitteln verstanden, schrittweise insofern, als abhängig von Ergebnissen aus zunächst wenigen oder sehr kleinen klinischen Prüfungen der Phasen II und III zur Wirksamkeit sehr eng definierte Anwendungsgebiete zugelassen werden. In weiteren Schritten soll eine Ausweitung der Anwendungsgebiete auf der Basis von Daten und Erkenntnissen aus der praktischen Anwendung dieser Arzneimittel erfolgen können. Mit wachsendem Erkenntnisstand über Nutzen und Schaden eines so zugelassenen Arzneimittels, der sich über einen längeren Zeitraum ergeben kann, soll sich dann ein „rundes Bild“, also ein gefestigter Kenntnisstand ergeben, sowohl hinsichtlich definierter Patientengruppen und Indikationen als auch hinsichtlich Nutzen und Schaden eines auf diese Weise in die Anwendung eingebrachten Arzneimittels.

Der bis vor einiger Zeit verwendete Begriff „adaptive licensing“, mit dem dieses Konzept beschrieben werden sollte, ist auf Vorschlag der EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations) durch „adaptive pathways“ ersetzt, eingeführt und jetzt allgemein akzeptiert worden (3). Damit soll deutlich gemacht werden, dass es sich bei diesem Konzeptwandel nicht nur um eine Frage der Arzneimittelzulassung handelt, sondern dass Wissenschaften (Medizin, Epidemiologie, Versorgungsforschung etc.), Ethik, Patienteninteresse und Risikoperzeption sowie die Folgen für Versorgungssysteme und die Finanzierbarkeit neuer Therapien eingeschlossen sind.

Das Konzept der Adaptive Pathways gibt Grund für schwerwiegende Bedenken. Mit dem Konzept der Adaptive Pathways werden nämlich über Jahrzehnte entwickelte und begründete Anforderungen an die Zulassung wirksamer und sicherer Arzneimittel zur Disposition gestellt.

Was sollen die Vorteile und der Nutzen des Adaptive Pathway sein und für wen?

In Artikeln von Eichler et al. (4; 5) werden im Wesentlichen zwei große Gruppen von Befürwortern genannt: die „Drivers“, also diejenigen, die die Konzeptentwicklung voranbringen, und die „Enablers“, die eine Umsetzung bewerkstelligen können.

Als „Driver“ werden folgende Entwicklungen, Institutionen oder Personen verstanden:

- voranschreitende „Fragmentierung“ von Patientengruppen z. B. durch Identifizierung seltener genetischer Unterschiede, die Ursache einer Erkrankung sind; Grundlagen-

forschung in den Biowissenschaften befördert diese Entwicklung entscheidend. Damit wird eine frühe Erkennung von bestimmten Erkrankungen und Erkrankungsrisiken möglich mit der Überlegung, sehr früh, d. h. eventuell schon weit vor dem Auftreten einer Symptomatik, eine spezifische Therapie zu beginnen,

- schwierige finanzielle Situation der Gesundheitsversorgungssysteme und wachsender Einfluss derjenigen, die das System finanzieren (Versicherte, Staat),
- Interesse der Investoren bzw. der pharmazeutischen Industrie wegen einer finanziellen Absicherung und Planung für die Arzneimittelentwicklung.

„Fragmentierung“ von Erkrankungen und Differenzierung von Diagnosen

Eine objektive Herausforderung ist die so genannte Fragmentierung von Erkrankungen auf der Grundlage von genetisch bedingten Varianten mit ihren Biomarkern. Sie sind die Grundlage einer „personalisierten“ Arzneimitteltherapie. Mit der Entwicklung bzw. Synthese spezifischer Wirkstoffe, die biochemische Reaktionen als Folge der genetischen Variante beeinflussen (u. a. monoklonale Antikörper, Inhibitoren), wird eine intensive Diagnostik nötig, um Patienten mit der genetischen Variante zu identifizieren und dann zu behandeln, und es werden methodische Probleme bei der Planung und späteren Durchführung klinischer Prüfungen offensichtlich (z. B. kleine Patientengruppen, fehlende Kontrollgruppen).

„Unmet medical needs“

An prominenter Stelle der Diskussion wird der Begriff „unmet medical needs“ verwendet, um die Situation eines Patienten mit einer bestimmten, oft lebensbedrohenden Erkrankung zu charakterisieren, für die es zurzeit keine oder keine zufriedenstellende Behandlungsmöglichkeit gibt. Die Befürworter weisen darauf hin, dass es für eine Reihe von Erkrankungen keine oder nicht ausreichend wirksame und sichere pharmakotherapeutische Optionen gebe. Betroffene Patienten, auch solche mit seltenen Erkrankungen, hätten aber einen Anspruch auf eine angemessene Behandlung so bald wie möglich. Die Aussage ist richtig, trivial und immer wieder in der medizinischen Wissenschaft diskutiert worden (auch für die Behandlung von Infektionskrankheiten gab es in der Vor-Antibiotika-Ära ein „unmet medical need“!). Vor allem betroffene Patienten würden von pharmazeutischen Firmen und der Medizinwissenschaft, aber auch von Zulassungsbehörden, Krankenkassen und Politikern fordern, dass für die Behandlung ihrer schweren oder seltenen Erkrankung neuartige Arzneimittel außerhalb langwieriger klinischer Prüfungen und so frühzeitig wie möglich zur Verfügung gestellt werden. Allerdings stützen sich diese Behauptungen nicht auf valide Erhebungen bei Patienten (6).

Kosten der Arzneimittelentwicklung

Die Schätzungen über die Kosten der Entwicklung eines neuartigen Arzneimittels werden seit Langem kritisiert. Oft wird die Entwicklung von Arzneimitteln generell als ökonomisch ineffektiv dargestellt und deshalb gefordert, die Anforderungen an die Nachweise von Wirksamkeit, Nutzen und Unbedenklichkeit zu reduzieren. Dabei sollte aber auch bedacht werden, dass in unserem Land ein ungewöhnlicher Überfluss an zugelassenen Arz-

neimitteln aller Therapierichtungen mit einem großen Einsparpotenzial herrscht und somit theoretisch Mittel für medizinisch notwendige und geplante Arzneimittelentwicklungen verfügbar sind. Das Adaptive-Pathways-Konzept hingegen ebnet einen Weg für ein anderes Geschäftsmodell, nämlich weg vom Modell der Blockbuster hin zu einem Modell der „Niche-Buster“.

Finanzierung unserer Gesundheitssysteme

Außerordentlich hohe Preise für neuartige Arzneimittel sind bekannt und stellen Krankenversicherungen vor ernste finanzielle Probleme. Diese sind aber zu einer kosteneffektiven Behandlung der Versicherten verpflichtet. Üblicherweise erstatten Krankenversicherungen keine Kosten für Arzneimittel, die im Rahmen einer klinischen Prüfung eingesetzt werden. Neuartige Arzneimittel, freigegeben über einen Adaptive Pathway und somit erstattungsfähig, befinden sich aber entsprechend diesem Konzept noch in der Erprobung mit der Erwartung auf wachsenden Erkenntnisgewinn über einen eventuell längeren Zeitraum. Unklar in der bisherigen Diskussion ist im Übrigen auch das Aufkommen für Kosten bei unerwarteten Schädigungen von Patienten, bei denen die neuartigen Arzneimittel angewendet wurden.

Zu den „Enablers“, also denjenigen Entwicklungen und Institutionen, die für eine Umsetzung nötig sind, zählen:

- ein besseres Verständnis von Krankheitsprozessen und ein besseres Wissensmanagement in der Pharmakotherapie,
- innovative Studiendesigns für klinische Prüfungen,
- raschere Umsetzung von neuen Erkenntnissen in Gesundheitssystemen,
- ein Wandel weg von Voraussagen über klinischen Nutzen eines Arzneimittels hin zu einer Beobachtung der tatsächlichen klinischen Effekte und des Nutzens,
- „gezielte Verschreibungen“ und
- – nota bene! – Einbeziehung der Patienten, um ein besseres Verständnis von der Unsicherheit hinsichtlich Nutzen und Schaden eines so zugelassenen Arzneimittels zu erzeugen und dafür Akzeptanz und eine Beteiligung an Entscheidungen zu erreichen.

Voraussetzungen für die Einführung der Adaptive Pathways

Die Einführung des Konzepts der Adaptive Pathways und seiner praktischen Umsetzung würde erhebliche Änderungen der rechtlichen, wissenschaftlichen und logistischen Rahmenbedingungen voraussetzen, und zwar für die Periode vor einer frühen Zulassung wie auch danach. Das betrifft eine Vielzahl epidemiologischer Aspekte, die bei der Planung klinischer Prüfungen mit neuartigen Arzneimitteln (und darüber hinaus) zu berücksichtigen sind. Weitreichende Änderungen der arzneimittelrechtlichen Vorschriften, deren Erarbeitung auf EU-Ebene aufwendig ist, und der Sozialgesetzgebung in den einzelnen Staaten wären notwendig.

Es erhebt sich zudem, wie von Befürwortern des Adaptive-Pathways-Konzepts ausgeführt, die Frage der Machbarkeit einer selektiven („gezielten“) Verordnung bzw. Erstattung der Kosten für diese Arzneimittel für bestimmte Patienten. Diese Arzneimittel ständen nicht mehr allen Patienten mit einer definierten Erkrankung zur Verfügung, und zwar wegen der

hohen Preise und weiterer Kosten. Eine dann notwendige Kontrolle von Verschreibungen von Ärzten wird nur mit einem hohen Aufwand sicherzustellen sein und absehbar Konflikte mit den Verordnern auslösen.

Was sind die Probleme und offenen Fragen, die mit dem Adaptive-Pathways-Konzept verbunden sind?

Wie Beispiele aus der Vergangenheit zeigen, kann der patientenbezogene Nutzen eines Arzneimittels (hinsichtlich Morbidität, Mortalität oder Lebensqualität) mit einem neuartigen Wirkstoff für relativ häufige Erkrankungen oder einem neuen Wirkprinzip oft erst durch weitere klinische Prüfungen oder Beobachtungsstudien nach deren Zulassung erbracht werden. Dafür gibt es vor allem methodische, finanzielle, aber auch ethische Gründe. Die Zulassung von Arzneimitteln erfolgt bisher im Wesentlichen auf der Grundlage von Ergebnissen aus mehr oder weniger großen klinischen Prüfungen zur Wirksamkeit (nicht unbedingt zum Nutzen) und unter Abwägung der zu diesem Zeitpunkt bekannten Risiken, also bei einem „günstigen Nutzen-Schaden-Verhältnis“. Zugelassene Arzneimittel unterliegen immer einer „lebenslangen“ Beobachtung und Beurteilung von Nutzen und Schaden im Rahmen der Pharmakovigilanz durch die Zulassungsbehörden und die pharmazeutischen Firmen.

Das Adaptive-Pathways-Konzept würde den Weg für eine frühzeitige, eigentlich eine vorzeitige, Zulassung von Arzneimitteln ebnen, also eine Zulassung für ein Arzneimittel, das bei Einführung in die Therapie nicht umfassend mit solidem Nachweis eines günstigen Nutzen-Schaden-Verhältnisses geprüft worden ist. In diesem Konzept soll und würde die Rolle von Beobachtungsstudien und die Entwicklung entsprechender Studienpläne enorm wachsen, aber kontrollierte klinische Studien nicht ersetzen können. Ebenso würde die Nutzung von elektronisch verfügbaren klinischen Daten behandelter Patienten („patient records“) ausgeweitet werden. Sie soll eine bessere Erfassung von patientenbezogenen Informationen ermöglichen.

Von den Befürwortern eines Adaptive Pathway wird durchaus das Dilemma zwischen tatsächlich bestehender Unsicherheit hinsichtlich des Wissens über Wirksamkeit und Nutzen eines frühzeitig verfügbaren Arzneimittels und dem Verständnis darüber sowie dem Grad und der Akzeptanz dieser Unsicherheit durch den Patienten erkannt.

Das Adaptive-Pathways-Konzept erfordert intensive Beobachtung

Um diese Unsicherheit über das Nutzen-Schaden-Verhältnis von durch Adaptive-Pathways-Verfahren zugelassenen Arzneimitteln in den Griff zu bekommen, sollen solche Arzneimittelzulassungen von Beginn an mit einem umfangreichen und detaillierten Überwachungsprogramm versehen werden (mit einem sogenannten Risk-Management-Plan), das zuvor geplant und offizieller Bestandteil der vorzeitigen Zulassung wäre.

Die Durchführung umfangreicher und detaillierter Risk-Management-Pläne wird auf erhebliche Schwierigkeiten stoßen. Sie gehören zwar schon jetzt zum etablierten Instrumentarium in der Pharmakovigilanz, auch für Arzneimittel, die ohne Adaptive Pathways zugelassen wurden. Je komplexer und differenzierter Risk-Management-Pläne sind – und sie werden für neuartige Arzneimittel komplex sein – umso aufwendiger wird ihre Durch-

führung und Überwachung sein. Die Beobachtung müsste sich nicht nur auf die einzelnen Therapieverläufe erstrecken, sondern auch auf den Prozess der Erkenntnisgewinnung für die Folgeentscheidungen im Adaptive-Pathways-Konzept. Es wird also bei der guten Durchführung und Kontrolle der Maßnahmen im Rahmen der Risk-Management-Pläne auch um erhebliche personelle und finanzielle Ressourcen in den EU-Arzneimittelbehörden und pharmazeutischen Unternehmen gehen. Nicht alle EU-Mitgliedstaaten haben entsprechende Ressourcen.

Off-Label-Anwendungen sind wahrscheinlich

Mit der Verfügbarkeit von Arzneimitteln nach einem Adaptive-Pathways-Verfahren sind auch Verschreibungen für eine Off-Label-Anwendung wahrscheinlich, also einer Anwendung in einem Anwendungsgebiet, für das dieses Arzneimittel nicht explizit zugelassen ist. Dieser Effekt ist bekannt aus früheren Zulassungen neuer Wirkstoffe: Zum Beispiel bezogen sich die ersten Zulassungen für niedermolekulare Heparine auf Patienten mit hohem Risiko von Thrombosen bei Hüftgelenkoperationen, aber nicht auf dieses Risiko nach anderen chirurgischen Eingriffen. Das war vor 30 Jahren!

Bei einer Off-Label-Anwendung besteht ein Regressrisiko für eine solche ärztliche Verordnung. Außerdem kämen die Krankenversicherungen in die Situation, in diesen Fällen Arzneimittelerprobungen außerhalb formaler Studien mit dem Ziel von Indikationserweiterungen zu finanzieren. Außerdem ist eine Off-Label-Anwendung immer auch mit haftungsrechtlichen Risiken im Falle eines gesundheitlichen Schadens verbunden.

Risikoperzeption und -akzeptanz

Wieviel Unsicherheit bei der Beurteilung von Nutzen und Schaden neuartiger Arzneimittel, die über Adaptive Pathways verfügbar sind, kann akzeptiert werden? Das ist eine wichtige ethische Frage für Zulassungsbehörden, pharmazeutische Unternehmen und Patienten. Dazu sind eine intensivere Beteiligung von (betroffenen) Patienten und transparente Formen der Partizipation nötig. Es ist aus den Kommunikationswissenschaften bekannt, dass die Perzeption von (verschiedenen) Risiken sehr breit variieren kann. Bisherige Patientenbeteiligung, die auch schon jetzt in einigen Institutionen etabliert ist, zeigt, dass diese heterogene Auffassungen zu Tage bringen und Konflikte bergen kann, nicht nur wenn Patientengruppen von pharmazeutischen Firmen (ko-)finanziert werden.

Auf dem IQWiG-Symposium 2015 (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) wurde das Konzept der Adaptive Pathways und die damit auch verbundene Nutzung so genannter „Real world“-Daten ausführlich behandelt. Die Position des IQWiG und die Beiträge sind öffentlich verfügbar (6). Eine Beurteilung der Pläne zum „adaptive licensing“ hat auch das Deutsche Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e. V. (DNEbM) publiziert (7).

Brauchen wir Adaptive Pathways überhaupt?

Das Konzept der Adaptive Pathways bedeutet eine Abkehr vom Grundsatz, dass nur wissenschaftlich ausreichend geprüfte Arzneimittel eine Zulassung für die Anwendung erhalten können – also eine Abkehr von der Reihenfolge: erst prüfen und dann zulassen!

Dieser zurzeit geltende Grundsatz ist eine Schlussfolgerung aus der Contergan-Katastrophe Anfang der 1960er Jahre. Das Konzept der Adaptive Pathways, verbunden mit der Abkehr bzw. der Umkehr von diesem Grundsatz, wird vermutlich Konsequenzen für die Arzneimittelzulassung und -sicherheit insgesamt haben!

Es ist zweifellos richtig, dass es in der Pharmakotherapie „Lücken“ gibt in dem Sinne, dass heute nicht alle, vor allem seltene Erkrankungen, befriedigend behandelt werden können. Darauf haben Arzneimittelbehörden schon vor Jahren reagiert und die gesetzliche Basis für eine rasche Zulassung von Arzneimitteln, die in diesen Fällen Erfolg versprechend scheinen, geschaffen. Drei Verfahren stehen dafür zur Verfügung, alle sind auf EU-Ebene gesetzlich verankert und damit auch in Deutschland anwendbar.

Behandlung seltener Erkrankungen („orphan diseases“ und Orphan Drugs)

Das eine Verfahren bezieht sich auf Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen („orphan diseases“). Die Definition einer seltenen Erkrankung ist etabliert und international akzeptiert. Die Zulassung für ein Orphan Drug, also ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, kann und wird nur von der European Medicines Agency (EMA) in London erteilt werden (8).

Härtefallprogramme

Darüber hinaus bestehen sogenannte „Compassionate use“-Programme (Härtefallprogramme). Sie ermöglichen es, Patienten mit schweren, zu einer Behinderung führenden oder lebensbedrohlichen Erkrankung, im Rahmen eines Programms, das den Zulassungsbehörden angezeigt werden muss, zu behandeln, und zwar mit Arzneimitteln, die noch in der Erprobung, aber noch nicht zugelassen sind (9).

„Bedingte Zulassung“ von Arzneimitteln („conditional marketing authorisation“)

Seit 2006 ist in der EU auch die gesetzliche Grundlage für „bedingte Zulassungen“ gegeben (10). Auch diese Regelungen erlauben es, neuartige Arzneimittel frühzeitig und unter definierten Bedingungen für Patienten verfügbar zu machen.

Damit bestehen bereits jetzt Möglichkeiten und Instrumente, um in den beschriebenen Fällen den berechtigten Interessen der betroffenen Patienten nachzukommen. Ein Konzept wie das der Adaptive Pathways ist also offenbar verzichtbar.

Was ist dann das Interesse der Befürworter? Es geht um „versteckte Interessen“, nämlich Arzneimittel frühzeitig zu vermarkten, danach in Beobachtungsstudien oder klinischen Prüfungen wirksamkeits- und sicherheitsrelevante Daten zu ermitteln (mit allen methodischen Problemen) sowie die Anwendungsgebiete nach und nach auszuweiten. Damit entfernt man sich von einer evidenzbasierten Zulassungspraxis neuartiger Arzneimittel. In dieser Periode erbringen diese Arzneimittel aber schon in breitem Maße Gewinne für die pharmazeutischen Firmen. Die Grundzüge des Adaptive-Pathways-Konzeptes könnten zu einem späteren Zeitpunkt auf die Zulassung von nicht neuartigen Arzneimitteln ausgeweitet werden. In diesem Zusammenhang sind Pläne der neuen US-Regierung, die in diese Richtung gehen, interessant (11).

Fazit für die Praxis

Unter Adaptive Pathways wird ein Zulassungsverfahren für Arzneimittel für wenige, eng definierte Anwendungsgebiete zur Behandlung von Patienten mit seltenen oder schweren, zu einer Behinderung führenden oder lebensbedrohlichen Erkrankung verstanden. Die Anwendungsgebiete können nach der erstmaligen Zulassung schrittweise auf der Grundlage von Anwendungserfahrungen ausgeweitet werden. Das Konzept

der Adaptive Pathways wird Konsequenzen für die Arzneimittelsicherheit insgesamt haben. Es bestehen schon heute Möglichkeiten, um berechtigten Interessen von Patienten mit derartigen Erkrankungen nachzukommen. Das Konzept des „adaptive licensing“ ist verzichtbar. Die Diskussion um seine Einführung muss dringend und transparent mit den beteiligten Personengruppen und Institutionen fortgeführt werden.

Literatur

- 1 European Medicines Agency (EMA): Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials with adaptive design: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500003616 (letzter Zugriff: 22. Februar 2017). London, 18. Oktober 2007.
- 2 European Medicines Agency (EMA): Pilot project on adaptive licensing: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/03/WC500163409.pdf (letzter Zugriff: 22. Februar 2017). London, 19. März 2014.
- 3 European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA): The right prevention and treatment for the right patient at the right time. Strategic Research Agenda for Innovative Medicines Initiative 2: <http://www.efpia.eu/documents/101/61/Strategic-Research-Agenda-for-Innovative-Medicines-Initiative-2> (letzter Zugriff: 27. Februar 2017). Brüssel 2014.
- 4 Eichler HG, Oye K, Baird LG et al.: Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 426–437.
- 5 Eichler HG, Baird LG, Barker R et al.: From adaptive licensing to adaptive pathways: delivering a flexible life-span approach to bring new drugs to patients. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 97: 234–246.
- 6 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Herbst-Symposium 2015: Real World Data zur Nutzenbewertung: Welchen Beitrag könnten Register und Routinedaten liefern? <https://www.iqwig.de/de/veranstaltungen/herbst-symposium/symposium-2015.6883.html> (letzter Zugriff: 22. Februar 2017). Köln, 27./28. November 2015.
- 7 Deutsche Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V.: Adaptive Licensing gefährdet Patientensicherheit: <http://www.ebm-netzwerk.de/aktuelles/news2016-03-02> (letzter Zugriff: 22. Februar 2017). Berlin, 2. März 2016.
- 8 European Medicines Agency (EMA): Orphan designation: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp&mid=WC0b01ac05800240ce. Letzter Zugriff: 2. März 2017.
- 9 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Härtefallprogramme / Compassionate Use: http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/klinPr/compUse/_node.html. Letzter Zugriff: 2. März 2017.
- 10 Verordnung (EG) Nr. 507/2006 der Kommission vom 29. März 2006 über die bedingte Zulassung von Humanarzneimitteln, die unter den Geltungsbereich der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates fallen: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1488358788625&uri=CELEX:32006R0507>. Letzter Zugriff: 2. März 2017.
- 11 Quo vadis FDA in der Ära Trump? *Arzneimittelbrief* 2017; 51: 16DB01.

Interessenkonflikte

Der Autor war bis 2010 Leiter der Abteilung Pharmakovigilanz des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und von 2012 bis 2016 Generalsekretär der International Society of Pharmacovigilance.

Dr. rer. nat. Ulrich Hagemann, Berlin
vigimax@gmx.de

Fallberichte

Letal verlaufene akute Hepatitis E unter Vedolizumab

Zusammenfassung

Wir berichten den ersten Fall einer tödlich verlaufenen akuten Hepatitis E unter der Behandlung einer Colitis ulcerosa mit dem Integrin-Antikörper Vedolizumab. Auch wenn eine Kausalität zwischen der Behandlung, der Akquisition der Infektion und ihrem Verlauf nicht gesichert ist, müssen doch alle Patienten unter diesem Therapeutikum nicht nur fäkal-orale Übertragungen sondern insbesondere unzureichend gegartes Fleisch/Innereien meiden.

Rosien, U.
Grosdonk, H.-V.

Abstract

We report the first case of a fatal acute hepatitis E under treatment with the integrin antibody vedolizumab for colitis ulcerosa. Although causality is not proven between treatment, acquisition of the infection and fatal course, all patients under this drug must avoid fecal-oral transfer of infections and in particular ingestion of undercooked meat/entrails.

Vedolizumab ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn im Erwachsenenalter mit mittlerer bis schwerer Aktivität, die mit einer konventionellen Therapie oder einer Behandlung mit TNF- α -Antikörpern nicht oder nicht mehr ausreichend behandelbar sind (1). In den Zulassungsstudien lag die Wirksamkeit in etwa doppelt so hoch wie unter Placebo (2;3).

Wir berichten den Fall einer 30-jährigen Patientin mit Colitis ulcerosa, die unter der Behandlung mit Vedolizumab eine fulminante Hepatitis E entwickelte und an den Komplikationen verstarb.

Einige Jahre vor der Therapie mit Vedolizumab wurde der Patientin ein Teil der Lunge aufgrund rezidivierender Infekte mit Ausbildung eines Abszesses reseziert. Außerdem bestand ein Zustand nach HELLP-Syndrom. Aufgrund des Sektionsberichtes ist davon auszugehen, dass die Colitis ulcerosa unter der Vedolizumab-Therapie in Remission war. Ab etwa vier Wochen nach der letzten Vedolizumab-Applikation entwickelte die Patientin Inappetenz, Übelkeit und progredientes Erbrechen. Eine Laborbestimmung zwei Wochen später zeigte eine Erhöhung der GOT auf über 3000 U/l und GPT auf über 4000 U/l. Dokumentiert lagen die Leberwerte in den davorliegenden drei Monaten im Normbereich.

Aufgrund eines Ikterus erfolgte nach drei weiteren Tagen die stationäre Aufnahme mit Diagnose eines akuten Leberversagens. Die Transaminasen bestätigten sich in genannter Höhe bei deutlich erhöhter INR als Zeichen der gestörten Syntheseleistung. Diese Veränderungen persistierten bis zum Tod der Patientin. Als Ursache des akuten Leberversagens wurde eine akute Hepatitis E vermutet, aufgrund des Nachweises von IGM-Antikörpern gegen das Virus.

Die Patientin wurde 72 Stunden nach stationärer Aufnahme somnolent, katecholaminpflichtig und entwickelte eine Laktatazidose. Unter der daraufhin begonnenen kontrollierten Beatmung wurde die Patientin reanimationspflichtig. Als Ursache der dramatischen kli-

nischen Verschlechterung fand sich eine ausgeprägte, akute Lungenembolie. Innerhalb von Stunden verstarb die Patientin an einer hämodynamischen und pulmonalen Insuffizienz. Die klinisch gestellten Diagnosen wurden durch eine Obduktion bestätigt. Quelle der Lungenembolie war eine tiefe Beinvenenthrombose links, die am ehesten auf die Störung der Gerinnungshomöostase bei akutem Leberversagen zurückzuführen war.

Vedolizumab ist ein darmselektiver Integrin-Antikörper, der die Migration von proinflammatorischen T-Helferzellen in die Darmwand und dadurch den Entzündungsprozess hemmt. Entsprechend dem selektiven Wirkmechanismus an mukosalen Oberflächen entwickelt sich vorherrschend eine lokale Immunsuppression. Dies äußert sich z. B. darin, dass die Immunantwort bei parenteral applizierten Antigenen (Impfung) nicht gestört ist, jedoch bei enteraler Applikation vermindert ausfällt (4). Klinisch korreliert zu dieser mukosalen Immunmodulation bei den Nebenwirkungen eine Disposition zu Nasopharyngitiden, Sinusitiden, Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis, Grippe und Gastroenteritis (1).

Lebensbedrohliche Infektionen im Sinne einer Sepsis werden in den Zulassungsstudien vereinzelt berichtet, zum Teil mit letalem Ausgang. Die Fachinformation gibt vor, dass Patienten mit aktiven, schweren Infektionen nicht oder, wenn sie im Verlauf auftreten, nicht mehr mit Vedolizumab behandelt werden sollen (5).

Die Hepatitis-E-Virus(HEV)-Infektion ist weltweit – auch in Deutschland – endemisch und stellt inzwischen die häufigste Ursache für eine akute Virushepatitis dar (6). Das Hepatitis-E-Virus kann selten zu einem akuten Leberversagen führen (7). Hauptübertragungsweg ist weltweit die fäkal-orale Übertragung durch kontaminiertes Wasser. Hierzulande ist die intestinale Aufnahme des Virus durch den Verzehr von nicht ausreichend gegarten Innereien oder Fleisch infizierter Haus- oder Wildtiere für einen erheblichen Teil der autochthonen Erkrankungsfälle verantwortlich (8).

Eine erleichterte Infektion mit dem Hepatitis-E-Virus unter Therapie mit Vedolizumab erscheint insbesondere vor dem Hintergrund der zuvor erwähnten Häufung von Mukosa-assoziierten Infektionen möglich. Im vorgestellten Fall erfolgte eine sehr eingehende Ursachendiagnostik des akuten Leberversagens mit weitgehendem Ausschluss anderer Ursachen des akuten Leberversagens. Es fanden sich in zwei Testverfahren IgM-Antikörper gegen das Hepatitis-E Virus, wodurch die akute Infektion als gesichert angesehen werden kann. Virus-RNA war im Serum nicht nachweisbar, was in der – in diesem Fall bereits eingetretenen – ikterischen Phase typisch ist. Einzig bemerkenswert ist der fehlende Nachweis der Virus-RNA im Stuhl.

Ob Vedolizumab neben einer vermutlich erhöhten Suszeptibilität auch den Verlauf einer Hepatitis E negativ beeinflusst, ist nicht bekannt. Bisher gibt es hierzu keine Fallberichte. Man müsste unter dieser Annahme Reaktivierungen chronischer Virusinfektionen der Leber, zum Beispiel Hepatitis B, erwarten. Dies wurde bislang aber ebenfalls nicht beobachtet.

Fazit für die Praxis

Wir berichten den ersten Fall einer fulminanten, letal verlaufenen Hepatitis E unter einer Therapie mit Vedolizumab bei einer Patientin mit Colitis ulcerosa. Auch wenn ein kausaler Zusammenhang nicht als gesichert gelten kann, erscheint aufgrund der Suppression der mukosalen Immunreaktion durch Vedolizumab eine

Begünstigung der Infektion möglich. Der Fall unterstreicht die Notwendigkeit einer Lebensstilberatung (Vermeidung von rohem Fleisch und Rohmilchprodukten) vor Einleitung einer immunmodulatorischen Therapie.

Literatur

- 1 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Entyvio® (Vedolizumab): <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201412-Entyvio.pdf>. Neue Arzneimittel 2014-12 vom 17. Oktober 2014.
- 2 Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE et al.; GEMINI 1 Study Group: Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699-710.
- 3 Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P et al.; GEMINI 2 Study Group: Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711-721.
- 4 Wyant T, Leach T, Sankoh S et al.: Vedolizumab affects antibody responses to immunisation selectively in the gastrointestinal tract: randomised controlled trial results. *Gut* 2015 Jan; 64: 77-83.
- 5 Takeda GmbH: Gebrauchsinformation: Information für Patienten: Entyvio® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: http://www.takeda.de/~ /media/Countries/de/Files/Patienten/Beilagen/E/Entyvio_PIL_2014-04.pdf. Letzter Zugriff: 23. Mai 2017.
- 6 Hartl J, Wehmeyer MH, Pischke S: Acute Hepatitis E: two sides of the same coin. *Viruses* 2016; 8: pii: E299.
- 7 Manka P, Verheyen J, Gerken G, Canbay A: Liver failure due to acute viral hepatitis (A-E). *Visc Med* 2016; 32: 80-85.
- 8 Hartl J, Otto B, Madden RG et al.: Hepatitis E seroprevalence in Europe: a meta-analysis. *Viruses* 2016; 8: pii: E211.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

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

PD Dr. med. Heinrich-Volker Groesdonk, Homburg
heinrich.groesdonk@uks.eu

Update – Neue Arzneimittel

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

Opicapon (Ongentys®) (frühe Nutzenbewertung)

In Kürze

- Mit Opicapon wurde ein weiterer COMT-Hemmer für die Indikation „Zusatztherapie zu Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Hemmern (DDCI) bei erwachsenen Patienten mit Morbus Parkinson mit motorischen End-of-dose-Fluktuationen, bei denen unter diesen Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann, in den Markt eingeführt.
- Das **IQWiG** hielt die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Daten aufgrund einer kurzen Studiendauer für ungeeignet zur Bewertung des Zusatznutzens.
- Abweichend davon hielt die **AkdÄ** eine Bewertung dieser Daten trotz der begrenzten Studiendauer für sinnvoll. Sie sah keinen Zusatznutzen für Opicapon gegenüber Entacapon, da im primären Endpunkt lediglich die Nichtunterlegenheit gezeigt wurde. Unter den sekundären Endpunkten waren CGI-C¹ und PGI-C² unter Opicapon gegenüber Entacapon besser. Spezifischere und differenziertere Scores (UPDRS³, parkinsonspezifischer Score zur Lebensqualität PDQ-39⁴) zeigten dagegen keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher gibt es derzeit keinen Grund für den Einsatz von Opicapon.
- Nach einer ergänzenden Bewertung der fraglichen Studie durch das IQWiG entschied der G-BA abschließend, dass ein Zusatznutzen nicht gegeben ist.

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist eine neurodegenerative Erkrankung, die durch Bewegungsverlangsamung (Bradykinese), Rigor, Tremor und Haltungsinstabilität gekennzeichnet ist. Die Prävalenz liegt bei 100 bis 200 pro 100.000 Einwohner. Pathologisch spielt eine Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra eine wesentliche Rolle. Bis heute steht keine kurative Therapie der Parkinson-Krankheit zur Verfügung.

¹ Clinical Global Impression of Change

² Patient Global Impression of Change

³ Unified Parkinson Disease Rating Scale

⁴ Parkinson's Disease Questionnaire

Therapeutische Ziele sind daher:

- Verbesserung der Lebensqualität
- je nach Krankheitsphase die Besserung der motorischen, autonomen, kognitiven und psychiatrischen Symptome
- Vermeidung sekundärer internistischer und orthopädischer Komplikationen und Nebenwirkungen der dopaminergen Therapie.

Der Beginn der Erkrankung ist abgesehen von nichtmotorischen Prodromalsymptomen im Wesentlichen von den motorischen Kardinalsymptomen aufgrund des Dopamindefizits geprägt, sodass die erste Hauptsäule der Therapie die Gabe dopaminerg wirksamer Substanzen darstellt.

Im Verlauf der Therapie ist in der Regel nach fünf Jahren mit dem Auftreten von motorischen Wirkungsfluktuationen zu rechnen (1). Zur Behandlung von motorischen Fluktuationen, z. B. End-of-Dose-Hypokinesie eignet sich u. a. der Einsatz von Catechol-O-Methyltransferase-(COMT)Inhibitoren, die den Abbau von L-DOPA zu 3-O-Methyldopa hemmen (2).

Mit Opicapon wurde 2016 neben den zur Verfügung stehenden COMT-Hemmern nach Entacapon und Tolpicapon ein weiterer Vertreter dieser Wirkstoffgruppe in den deutschen Markt eingeführt.

- **Dossierbewertung IQWiG:** Die randomisierte Doppelblindphase der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie BIPARK-I war nach Einschätzung des IQWiG mit einer Dauer von 14 bis 15 Wochen zu kurz, da die Parkinson-Krankheit eine chronische Erkrankung mit der Erfordernis einer Dauerbehandlung ist. Somit wurden gemäß IQWiG keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt, sodass der Zusatznutzen für Opicapon nicht bewertet werden konnte (3).
- **Stellungnahme AkdÄ:** Trotz der begrenzten Studiendauer hielt die AkdÄ eine Bewertung der vorgelegten Studienergebnisse hinsichtlich des Zusatznutzens von Opicapon für sinnvoll. Die vom pU vorgelegten Daten zeigten für Opicapon gegenüber Entacapon lediglich eine Nichtunterlegenheit im primären Endpunkt. Unter den sekundären Endpunkten waren CGI-C und der nicht validierte PGI-C unter Opicapon gegenüber Entacapon besser. In den krankheitsspezifischen und differenzierteren Scores (UPDRS, parkinsonspezifischer Score zur Lebensqualität PDQ-39) gab es dagegen keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bezüglich des Nebenwirkungsprofils verwies die AkdÄ auf den Vorteil der vorliegenden ärztlichen Langzeiterfahrung mit Entacapon. Die AkdÄ sah daher keinen Zusatznutzen für Opicapon (5).
- **Beschluss des G-BA:** In der vom G-BA beauftragten ergänzenden Bewertung der BIPARK-I-Studie fand das IQWiG zu den parkinsonspezifischen Endpunkten sowie zu Nebenwirkungen weder positive noch negative Effekte von Opicapon im Vergleich zu Entacapon. Auch hier wurde angemerkt, dass die Beobachtung eines verbesserten PGI-C unter Opicapon mit den Ergebnissen der parkinsonspezifischen Skalen (UPDRS und PDQ-39) und den Nebenwirkungen nicht konsistent war. Wodurch die PGI-C-Ergebnisse bedingt sind, bleibt letztlich unklar (4). Die Robustheit des Effektes beim Gesundheitszustand wurde aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse abhängig von

der Methodik der Auswertung (Zusammenfassung entweder von zwei oder drei Kategorien) als fraglich betrachtet. Darüber hinaus wurde dieser Effekt nicht durch Vorteile in anderen, insbesondere motorischen Endpunkten gestützt. Für den G-BA ist daher die methodische Unsicherheit zu groß, um mit hinreichender Sicherheit eine Relevanz des gemessenen Unterschiedes anzunehmen und einen Zusatznutzen festzustellen (6;7). Abschließend kam der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Zusatznutzen von Opicapon nicht belegt ist.

Tabelle 1: Ergebnisse der Nutzenbewertung von Opicapon

| Dossierbewertung IQWiG | Stellungnahme AkdÄ | Beschluss G-BA |
|---|--|--|
| <p>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen:</p> <p>Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Opicapon im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:</p> <p>Ein Zusatznutzen von Opicapon ist nicht belegt, da der pU keine relevanten Daten vorgelegt hat.</p> | Kein Zusatznutzen anhand der vom pU vorgelegten Daten. | <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber dem COMT-Hemmer Entacapone:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> |

Literatur

- 1 Kalia LV, Lang AE: Parkinson's disease. Lancet 2015; 386: 896-912.
- 2 Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K et al.: Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. Ann Neurol 2010; 68: 18-27.
- 3 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 470 Opicapon - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A16-61 - Version 1.0: https://www.iqwig.de/download/A16-61_Opicapon_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. Letzter Zugriff: 20. Mai 2017.
- 4 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 489 Opicapon - Addendum zum Auftrag A16-61- Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A17-04 - Version 1.0: https://www.iqwig.de/download/A17-04_Opicapon_Addendum-zum-Auftrag-A16-61_V1-0.pdf. Letzter Zugriff: 20. Mai 2017.
- 5 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Opicapon), Nr. 470, A16-61, Version 1.0, Stand: 22. Dezember 2016: <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Opicapon/index.html>. Berlin, Stand: 23. Januar 2017.
- 6 Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Frühe Nutzenbewertung - Opicapon: <http://www.kbv.de/html/28273.php>. Letzter Zugriff: 29. Mai 2017.
- 7 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Opicapon: https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?genericsearch_param.start_date%3A0=19&genericsearch_param.start_date%3A1=05&genericsearch_param.start_date%3A2=2017&genericsearch_param.stop_date%3A0=19&genericsearch_param.stop_date%3A1=05&genericsearch_param.stop_date%3A2=2017&%28page.navid%3Ddetailsearchlistto%3Ddetailsearchlistupdateresetpage%29=Dokumente+anzeigen&genericsearch_param.fulltext=BAanz+AT+19.05.2017+B5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 16. März 2017.

In eigener Sache

Fragen und Antworten zum Einsatz von Cannabis in der Medizin

Seit dem 10. März 2017 können Ärztinnen und Ärzte cannabishaltige Arzneimittel für Patienten mit einer schwerwiegenden Erkrankung zu Lasten der GKV verordnen. Die Bundesärztekammer hat dazu Informationen in einer FAQ-Liste (1) zusammengestellt – u. a. zu den gesetzlichen Vorgaben, zum Genehmigungsverfahren, zu den verordbaren Arzneimitteln, zur Rezeptausstellung, zur Dosierung und zu möglichen Einnahmearten sowie zur Patientenaufklärung und Begleiterhebung.

Literatur

- 1 Bundesärztekammer: FAQ-Liste zum Einsatz von Cannabis in der Medizin: http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Versorgung/Cannabis.pdf. Berlin, Mai 2017.

Redaktion AVP

Fortbildungsveranstaltungen und Symposien der AkdÄ 2017 und 2018 (Auswahl)

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

- 23.09.2017** – 6. Fortbildungskongress gemeinsam mit der Ärztekammer Berlin
09.00–17.00 Uhr
Veranstaltungsort: 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
Veranstaltungsort: 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
Veranstaltungsort: Kassenärztliche Vereinigung Saarland, Großer Sitzungssaal, Europaallee 7–9, 66113 Saarbrücken
- 08.11.2017** – Fortbildungsveranstaltung der AkdÄ im Rahmen der 26. Interdisziplinären Seminar- und Fortbildungswoche der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern
13.30–17.00 Uhr
Veranstaltungsort: Rostock
- 27.01.2018** – Fortbildungsveranstaltung im Rahmen des 53. Ärztekongress der Fachmesse Medizin
Uhrzeiten noch nicht bekannt
Veranstaltungsort: Landesmesse Stuttgart, Messeplazza 1, 70629 Stuttgart
- 28.04.2018** – Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit der Ärztekammer und der KV Hamburg
10.00–13.00 Uhr
Veranstaltungsort: Ärztekammer Hamburg, Weidestraße 122 b, 22083 Hamburg
- 10.10.2018** – Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit der Ärztekammer und der KV Nordrhein
15.00–18.00 Uhr
Veranstaltungsort: Ärztekammer Nordrhein, Großer Vortragssaal im Hause der Ärzteschaft, Tersteegenstraße 9, 40474 Düsseldorf

Wissenschaftliches Programm:

Therapie der Osteoporose ■ Lipidwirksame Therapie zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen ■ Leitliniengerechte Therapie der Depression ■ Klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen ■ Neue Arzneimittel – ein Überblick ■ Fallbeispiele aus der Pharmakovigilanz ■ Medikationsfehler

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

