



Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 44 – Ausgabe 4

Oktober 2017

EDITORIAL

War all das Wasser umsonst? 166

ÜBERSICHTSARBEITEN

HIV-Präexpositionsprophylaxe 168

Akutes Nierenversagen nach Kontrastmittel 173

Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion 177

Hyaluronsäure in der Behandlung der schmerzhaften Arthrose
der Extremitätengelenke 183

Mehrfachimpfungen bei Säuglingen und Kleinkindern –
Grundlage, Wirksamkeit und Verträglichkeit 186

Fraglicher antiproliferativer Effekt von Methadon in der Tumorthherapie 191

FALLBERICHTE

Laktat- und Ketoazidose unter Therapie mit Metformin und Dapagliflozin 197

Epilepsie unter Sofosbuvir und Daclatasvir? 201

Gasbrand nach Injektion von Arzneimitteln 204

IN EIGENER SACHE

Empfehlungen der AkdÄ zur Behandlung mit Biosimilars 210

Erratum und Anmerkung zum Artikel „Medikamentöse Behandlung
aktiver chronisch entzündlicher Darmerkrankungen“ 215

Fortbildungsveranstaltungen und Symposien der AkdÄ 2017 und 2018 (Auswahl) 216

Terminhinweis:

5. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie 217

Editorial

War all das Wasser umsonst?

Zieschang, M.

Die Leitlinien zur Prävention eines kontrastmittelinduzierten Nierenversagens beinhalten eine Wässerung vor dem Eingriff und die Bevorzugung niedrig oder isoosmolarer Kontrastmittel (1). Welche Patienten die Prophylaxe erhalten sollen und ob es darüber hinaus noch andere Möglichkeiten der Vorbeugung gibt, darüber herrscht keine Einigkeit.

Nun scheint es auch bei der Wässerung mit dieser Einigkeit vorbei zu sein: In ihrem Artikel zum akuten Nierenversagen nach Kontrastmittel (2) (S. 173 ff. in diesem Heft) diskutiert Frau Professorin Erley die Frage, ob es das akute Nierenversagen nach Kontrastmittel überhaupt noch gibt, bei welchen Patienten die Wässerung sinnvoll ist und bei welchen auf sie verzichtet werden kann ohne die Patienten zu gefährden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhalten vor geplanter Kontrastmittelgabe eine Wässerung. In der Regel beginnt diese zwölf Stunden vor dem Eingriff. Die Indikation zu dieser Maßnahme wird immer weiter ausgedehnt, im Zweifelsfalle will man auf Nummer sicher gehen. Wasser schade ja nicht.

Aber: Die Patienten müssen einen Tag vor Untersuchungen stationär aufgenommen werden. Isotonische Kochsalzlösung ist darüber hinaus keineswegs immer ungefährlich: Selten, aber doch immer wieder kommt es zu Überwässerungen bzw. Dekompensationen einer Herzinsuffizienz. Das ist gefährlich für den Patienten und kann die Nierenfunktion selber verschlechtern. Die alternative Bicarbonatinfusion eine Stunde vor dem Eingriff, die darüber hinaus noch speziell angemischt werden musste, hat sich als nicht wirksam erwiesen (2).

Patienten werden mit Risikoscores aufgeklärt, die ein wahrscheinlich zu hohes Risiko für den Eintritt einer Dialysepflicht nennen (3). Soll das alles völlig übertrieben sein? In *Kidney International* erschien ein Editorial zu diesem Thema: „Much ado about nothing?“ (4). Die generelle Übertragbarkeit der neueren Studien auf intraarterielle Prozeduren und auf Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (< 45 ml/min) wird darin infrage gestellt.

Schon länger ist bekannt, dass die intraarterielle Gabe von Kontrastmittel mit einem deutlich höheren Risiko für die Nieren behaftet ist als die intravenöse. Kann das nur an Cholesterinembolien liegen? Eine durchaus spannende Frage, die Frau Erley hier aufwirft.

Was bleibt von der Wässerung übrig? Bei einer GFR von > 45 ml/min und intravenöser Gabe von Kontrastmittel scheint sie nicht nötig zu sein. Ob sie auch bei schlechterer Nierenfunktion und/oder intraarterieller Applikation überflüssig ist, werden erst die nächsten Studien zeigen (5).

MRT-Untersuchungen als Alternative scheinen auch nicht unproblematisch zu sein (6), obwohl mit den neueren Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln das Risiko einer nephrogenen systemischen Fibrose nicht mehr zu bestehen scheint (7).

Die Evidenz für eine Wässerung zur Vorbeugung einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie zumindest bei gering bis mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion scheint

gering zu sein (8). „Wir haben das immer so gemacht“ und „Wasser schadet nicht“ sind keine evidenzbasierten Begründungen um dieses Vorgehen weiter zu rechtfertigen.

Die Radiologen möchten bei den Untersuchungen das geringstmögliche Risiko für den Patienten eingehen, die anderen Fachrichtungen möchten die bestmögliche Aussagekraft der Bildgebung, wenn nötig auch mit Kontrastmittel. Der klinisch tätige Arzt wünscht sich eine klare Stellungnahme der Fachgesellschaften, die empfiehlt, welche Patienten welche Vorbereitung vor einer geplanten Kontrastmittelgabe benötigen.

Fazit für die Praxis

Bei einer Computertomografie sollte man bei eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate auf Kontrastmittel nicht verzichten, wenn die Gabe für eine gute Aussagekraft nötig ist. Die applizierte Menge sollte niedrig gehalten werden. Eine Exsikkose sollte man ausgleichen, eine Überwässerung vermeiden und ne-

phrotoxische Medikamente gehören abgesetzt (insbesondere NSAR und Coxibe). Aber: Für eine komplette Aufgabe der bisherigen Wässerung zur Prophylaxe einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie ist es wohl noch zu früh.

Literatur

- 1 Vanommeslaeghe F, De Mulder E, Van de Bruaene C et al.: Selecting a strategy for prevention of contrast-induced nephropathy in clinical practice: an evaluation of different clinical practice guidelines using the AGREE tool. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 1300-1306.
- 2 Erley C: Akutes Nierenversagen nach Kontrastmittel. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2017; 44: 173-176.
- 3 Silver SA, Shah PM, Chertow GM et al.: Risk prediction models for contrast induced nephropathy: systematic review. *BMJ* 2015; 351: h4395.
- 4 Wyatt CM, Camargo M, Coca SG: Prophylactic hydration to prevent contrast-induced nephropathy: much ado about nothing? *Kidney Int* 2017; 92: 4-6.
- 5 Prevention of Serious Adverse Events Following Angiography (PRESERVE): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01467466> (letzter Zugriff: 8. September 2017). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01467466*. Stand: 17. April 2017.
- 6 European Medicines Agency: PRAC concludes assessment of gadolinium agents used in body scans and recommends regulatory actions, including suspension for some marketing authorisations. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2017/03/WC500223209.pdf (letzter Zugriff: 8. September 2017). London, 10. März 2017.
- 7 Soulez G, Bloomgarden DC, Rofsky NM et al.: Prospective Cohort Study of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Patients With Stage 3-5 Chronic Kidney Disease Undergoing MRI With Injected Gadobenate Dimeglumine or Gadoteridol. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 205: 469-478.
- 8 Aycock RD, Westafer LM, Boxen JL et al.: Acute kidney injury after computed tomography: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2017: Epub ahead of print.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Übersichtsarbeiten

HIV-Präexpositionsprophylaxe

Zusammenfassung

Im HIV-Bereich hat die Präexpositionsprophylaxe (PrEP) für HIV-negative Personen mit bestimmter Risikokonstellation in Studien Wirkung bewiesen. Mit der Kombination Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (Truvada®) hat bereits ein Präparat die Zulassung zur kontinuierlichen Anwendung bekommen. Das Verschreiben und Überwachen der PrEP, einer „Therapie an Gesunden“, in erfahrenen Händen ist sinnvoll. Im Hinblick auf Substanzen, Darreichungsformen und Strategien ist in Zukunft noch einiges an Forschungsergebnissen und Neuerungen zu erwarten. Es werden ein Überblick über die aktuelle Studienlage zur PrEP und ihre Einbettung in Präventionsstrategien sowie Hinweise für die Praxis gegeben.

Kann, G.
Wetzstein, N.

Abstract

In HIV-medicine pre exposition prophylaxis (PrEP) for HIV-negative patients has proven its efficacy. The combination of Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (Truvada®) has been approved for continous administration for this purpose. Being a „therapy for healthy patients“ the prescription and supervision of PrEP has to be conducted by HIV-centers and experienced physicians. In regard to other medications, galenic forms, and strategies new research results can be expected in the near future. This article delivers a short review on actual studies, state of the art of PrEP and their integration into daily patient care.

Einführung

Präventionsstrategien sind essentieller Bestandteil heutiger Medizin, um die HIV-Epidemie einzudämmen. Während Versuche, prophylaktische Impfungen zu etablieren, bislang ohne oder mit nur mäßigem Erfolg unternommen wurden (1), zeigen neben Aufklärungsarbeit und Kondomgebrauch eine Reihe medizinischer Maßnahmen Wirkung. Hierzu zählen neben der antiretroviralen Behandlung HIV-infizierter Patienten auch die Behandlung genitaler Infektionen (2-4) und die Zirkumzision (5). Nichtinfizierte können nach HIV-Exposition eine Postexpositionsprophylaxe erhalten. Nicht zuletzt hat sich die vorbeugende Anwendung antiretroviraler Medikamente an gesunden Personen, sei es topisch als vaginales Mikrobizid (6) oder systemisch, in klinischen Studien als effektiv gezeigt. Bei dieser Präexpositionsprophylaxe (PrEP) werden grundsätzlich kontinuierliche und anlassbezogene PrEP-Strategien unterschieden. Anfänglich noch mussten Studien in Patientengruppen mit Hochrisikoprofil – aus unterschiedlichen Gründen – abgebrochen werden (7;8), während seit 2010 zunehmend valide Studiendaten vorliegen.

Studienlage, aktuelle Empfehlungen und PrEP in der Praxis

Die Präexpositionsprophylaxe wurde als Weg einer möglichen HIV-Prävention in Situationen, in denen keine klassische Prävention mittels Kondomen oder Enthaltbarkeit möglich ist, erdacht. Insbesondere im Bereich der MSM („men who have sex with men“) mit häufig wechselnden Sexualpartnern oder sogenannten „Sexparties“ aber auch in soziokulturellen Umfeldern, in denen die Verwendung von Kondomen für Frauen nicht ohne Weiteres möglich ist, stellt sie einen sinnvollen Weg zur Reduktion der HIV-Inzidenz dar.

In den vergangenen Jahren konnten mehrere Studien zeigen, dass eine kontinuierliche oder anlassbezogene Einnahme einer PrEP zu einer Reduktion des Infektionsrisikos führt (siehe Tabelle 1). Hierbei wurden meist Tenofovirdisoproxil-haltige Präparate, meist Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (Truvada®) verwendet.

Tabelle 1: Wichtige Studien und die relative Risikoreduktion, die durch die Einnahme einer PrEP erreicht wurde

Studie	Wirkstoff	Gruppe	Land/Region	Relative Risikoreduktion
iPrEx (Grant et al. 2014; (24))	Tenofovir/Emtricitabin	MSM	USA	42 %
Partners PrEP (Baeten et al. 2012; (25))	Tenofovir/Emtricitabin bzw. Tenofovir mono	heterosexuelle Paare	Afrika	75 % bzw. 67 %
TDF2 (Thigpen et al. 2012; (13))	Tenofovir/Emtricitabin	heterosexuelle Paare	Botswana	63 %
FEM-PrEP (Van Damme et al. 2012; (12))	Tenofovir/Emtricitabin	heterosexuelle Frauen	Afrika	keine (niedrige Adhärenz)
Bangkok Tenofovir Study (Choopanya et al. 2013; (11))	Tenofovir mono	IVDA, männlich	Thailand	48,9 %
PROUD (McCormack et al. 2016; (9))	Tenofovir/Emtricitabin	MSM	Großbritannien	86 %
IPERGAY (Molina et al. 2015; (10))	Tenofovir/Emtricitabin	MSM	Frankreich und Kanada	86 %

IVDA = intravenöser Drogenabus; MSM = „men who have sex with men“.

Vor allem für die Gruppe der MSM konnte dies belegt werden. Die PROUD-Studie zeigte eine 86-prozentige Reduktion des absoluten Risikos einer HIV-Neuinfektion bezogen auf gelebte Patientenjahre im Vergleich zur Placebogruppe bei Patienten, die sexuellen Risikopraktiken nachgehen (9). Die IPERGAY-Studie konnte bei MSM eine ebenso 86-prozentige Reduktion der HIV-Inzidenz nachweisen, wenn eine PrEP vor und nach einem sexuellen Kontakt eingenommen wird (10).

Eine andere wichtige Risikogruppe stellen Patienten mit IVDA (intravenösem Drogenabus) dar. Die Bangkok Tenofovir Study zeigte bei solchen Patienten eine 48,9-prozentige Risikoreduktion im Vergleich zur Placebogruppe (11). Keine ausreichende Wirksamkeit war für Frauen in heterosexuellen Partnerschaften in Hochprävalenzländern im Rahmen der FEM-PrEP-Studie in Südafrika, Kenya und Tansania nachzuweisen. Die Studie musste vorzeitig abgebrochen werden (12).

Bei einer kontinuierlichen oder intermittierenden Einnahme eines Medikaments spielen die zu erwartenden Nebenwirkungen eine nicht unerhebliche Rolle. Wichtigste Nebenwirkungen von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil ist ein Anstieg der Nierenretentionsparameter (9;10;12). Des Weiteren wird eine diskrete Abnahme der Knochendichte beobachtet (13). Kopfschmerzen oder ein Anstieg der Lebertransaminasen sind ebenso möglich. In welchem Verhältnis diese Nebenwirkungen zur tatsächlichen Risikoreduktion stehen, müssen spätere Langzeitstudien noch klären. Eine zukünftige Rolle von Tenofovir/Alafenamid, welches weniger renale und ossäre Nebenwirkungen verursacht, wird ebenso zu evaluieren sein.

Ein weiterer offener Punkt ist die eventuelle Zunahme anderer sexuell übertragbarer Erkrankungen unter der Einnahme einer PrEP.

In Europa ist die PrEP seit August, in Deutschland seit Oktober 2016 zugelassen. Bisher werden die Kosten nicht von den Krankenversicherungen übernommen. Die Monatstherapiekosten mit Truvada® betragen aktuell ca. 800 Euro.

Welchem Patienten sollte eine PrEP angeboten werden?

Leitlinien sind noch nicht von allen Fachgesellschaften verabschiedet worden. Die EACS (European AIDS Clinical Society) empfiehlt die PrEP für Erwachsene mit Hochrisikoprofil sowie ohne beständigen Kondomgebrauch und fordert, zuvor einen Hepatitis-B-Serostatus zu erheben. Die Empfehlung bezieht sich hier insbesondere auf Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), während für heterosexuelle Frauen und Männer eine PrEP zumindest in Betracht gezogen werden sollte (14). Auch gemäß der CDC PrEP Clinical Practical Guideline 2014 sollten MSM, die in den letzten sechs Monaten entweder ungeschützten rezeptiven analen Verkehr, eine andere sexuell übertragbare Erkrankung („sexually transmitted disease“, STD) oder eine aktive Beziehung mit einem HIV-positiven Partner hatten, eine PrEP angeboten bekommen (15) (siehe Tabelle 2). Ebenso sollte bei heterosexuellen Patienten mit diskordanten Partnerschaften oder bisexuellem Verhalten eine Empfehlung ausgesprochen werden. Für drogenabhängige Patienten stellen ein i.v.-Drogenabusus, Needlesharing in den letzten sechs Monaten, die Teilnahme in einem Substitutionsprogramm oder obenstehendes sexuelles Risikoverhalten Indikationen dar. Weitere Risikoindikatoren sind Postexpositionsprophylaxe oder Sexualverkehr unter dem Einfluss synthetischer Drogen (sog. Chemsex) in der Anamnese.

Für alle Gruppen gilt, dass eine chronische oder akute HIV-Infektion im Vorfeld ausgeschlossen sein muss. Dies sollte serologisch oder ggf. mittels PCR getestet worden sein.

Tabelle 2: Indikationen für PrEP nach Riskogruppen (CDC PrEP Clinical Practical Guideline 2014, (15))

Risikogruppe	Indikation
MSM	<ul style="list-style-type: none"> • ungeschützter Analverkehr in den letzten sechs Monaten • diagnostizierte STD in den letzten sechs Monaten • aktuelle Partnerschaft mit HIV-positivem männlichen Partner
heterosexuelle Frauen und Männer	<ul style="list-style-type: none"> • Mann der Sex mit Frauen und Männern hat • unregelmäßiger Kondomgebrauch bei Sex mit einem Partner mit unklarem HIV-Status und erhöhtem Risiko • aktuelle Partnerschaft mit HIV-positivem Partner
IVDA	<ul style="list-style-type: none"> • „Needlesharing“ in den letzten sechs Monaten • Beikonsum während eines Substitutionsprogramms • hohes Risiko einer sexuellen Infektion

IVDA = intravenöser Drogenabusus; MSM = „men who have sex with men“; STD = „sexually transmitted diseases“.

Anwendung in der Praxis

Nicht zuletzt wegen der potenziellen Risiken ist es angeraten, Indikationsstellung und Überwachung in die Hände von mit der HIV-Therapie vertrauten Ärzten zu legen. Grundsätzlich sollten während einer PrEP dreimonatlich HIV-Tests durchgeführt und Nierenretentionswerte kontrolliert werden. Über Nebenwirkungen und Langzeittoxizitäten sollte ebenso aufgeklärt werden wie über das klinische Erscheinungsbild eines akuten retroviralen Syndroms.

Ausblick

Aufgrund der gezeigten PrEP-Erfolge werden auch in Zukunft Substanzen und Strategien Ziele klinischer Studien bleiben. Insbesondere im Hinblick auf sogenannte *On-demand*-Konzepte bleiben Fragen offen. Dabei zeigen ereignisbezogene PrEP-Einnahmen Wirksamkeit, wie z. B. in der IPERGAY-Studie zu sehen, siehe oben (10). Inwieweit diese und ähnliche Strategien den kontinuierlichen (täglichen) PrEP-Einnahmen vor dem Hintergrund verminderter Adhärenz unterlegen sind, wurde bereits angedeutet (16). Sie werden auch künftig noch Gegenstand der Forschung sein. Unklar bleibt, inwieweit gelegentliche Tenofovineinnahmen Resistenzentwicklungen für Hepatitis B bedingen können.

Auch ein Risiko für den Erwerb neuer Koinfektionen – sei es Hepatitis C oder andere STD – wird unter einer PrEP nicht geringer, insbesondere wenn der Gebrauch von Kondomen unter PrEP-Einnahme seltener wird (17;18;9). In der PROUD-Studie allerdings konnte eine Zunahme an STD zumindest unter MSM nicht demonstriert werden (9). Die bei weiterem Einsatz von PrEP entstehenden Daten werden aber auch hier noch abzuwarten sein.

Dass neuere Tenofoviralafenamid (TAF)-haltige Präparate im Rahmen der antiretroviralen Therapie (ART) günstigere Langzeittoxizitätsprofile aufweisen (Niere, Knochenstoffwechsel), konnte gezeigt werden (19), sodass künftige Studienergebnisse für die TAF-basierte PrEP mit Spannung erwartet werden dürfen.

Langwirksame, injizierbare Medikamente zur HIV-Therapie sind Bestandteil klinischer Studien, aber auch mit Cabotegravir werden bereits auf dem Gebiet der PrEP erste Daten gesammelt, die Erfreuliches in Bezug auf Patientenzufriedenheit und -sicherheit andeuten (20).

Breit neutralisierende Antikörper wie der monoklonale VRC01 haben bereits antivirale Aktivität in HIV-1-Infizierten bewiesen (21;22) und werden nun in randomisierten Phase-II-Präventionsstudien untersucht.

Bereits in Phase III untersucht wurde der nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) Dapivirin als Vaginalring an sexuell aktiven, HIV-negativen afrikanischen Frauen und demonstrierte eine signifikante Risikoreduktion einer HIV-Infektion, was nicht zuletzt vor dem Hintergrund der Applikationsform ein Potenzial für eine bessere Adhärenz birgt (23).

Noch in den Kinderschuhen stecken die Entwicklungen wirksamer Vakzine sowie subdermaler Implantate und es bleibt offen, ob sich in naher Zukunft – insbesondere in Bezug auf Impfstoffe – ein Erfolg überhaupt einstellen wird.

Fazit für die Praxis

Eine HIV-PrEP mittels Emtricitabin/Tenofovir kann für Hochrisikogruppen infrage kommen; sie bedarf vor dem Hintergrund der Kosten, Langzeittoxizitäten und dem fehlenden Schutz vor anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen einer ausführlichen Information. Das A und O der Prävention sind ferner Aufklärung und

Kondomgebrauch sowie die Behandlung HIV-infizierter Patienten.

Aufgrund der noch zu erwartenden Entwicklungen und Erkenntnisse laufender Forschung lohnt es sich, auf dem Laufenden zu bleiben.

Literatur

- 1 Karnasuta C, Akapirat S, Madnote S et al.: Comparison of antibody responses induced by RV144, VAX003, and VAX004 vaccination regimens. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2017; 33: 410-423.
- 2 Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR et al.: Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS* 2006; 20: 73-83.
- 3 LeGoff J, Weiss HA, Gresenguet G et al.: Cervicovaginal HIV-1 and herpes simplex virus type 2 shedding during genital ulcer disease episodes. *AIDS* 2007; 21: 1569-1578.
- 4 Cohen CR, Lingappa JR, Baeten JM et al.: Bacterial vaginosis associated with increased risk of female-to-male HIV-1 transmission: a prospective cohort analysis among African couples. *PLoS Med* 2012; 9: e1001251.
- 5 Mills E, Cooper C, Anema A, Guyatt G: Male circumcision for the prevention of heterosexually acquired HIV infection: a meta-analysis of randomized trials involving 11,050 men. *HIV Med* 2008; 9: 332-335.
- 6 Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA et al.: CAPRISA 004 Trial Group: Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science* 2010; 329: 1168-1174.
- 7 Singh JA, Mills EJ: The abandoned trials of pre-exposure prophylaxis for HIV: what went wrong? *PLoS Med* 2005; 2: e234.
- 8 Cohen J: AIDS research. Cambodian leader throws novel prevention trial into limbo. *Science* 2004; 305: 1092.
- 9 McCormack S, Dunn DT, Desai M et al.: Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet* 2016; 387: 53-60.
- 10 Molina JM, Capitant C, Spire B et al.; ANRS IPERGAY Study Group: On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 2237-2246.
- 11 Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P et al.; Bangkok Tenofovir Study Group: Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 2083-2090.
- 12 Van Damme L, Corneli A, Ahmed K et al.; FEM-PrEP Study Group: Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2012; 367: 411-422.
- 13 Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA et al.; TDF2 Study Group: Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* 2012; 367: 423-434.
- 14 European AIDS Clinical Society (EACS): European Guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html> (letzter Zugriff: 31. August 2017). Version 8.2; Brüssel, Januar 2017.
- 15 US Public Health Service, Center for Disease Control and Prevention (CDC): Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States – 2014 Clinical Practice Guideline: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/prepguidelines2014.pdf> (letzter Zugriff: 31. August 2017). Atlanta, 2014.
- 16 Mannheimer S, Hirsch-Moverman Y: What we know and what we do not know about factors associated with and interventions to promote antiretroviral adherence. *Curr Infect Dis Rep* 2015; 17: 466.
- 17 Volk JE, Marcus JL, Phengrasamy T et al.: No New HIV infections with increasing use of HIV preexposure prophylaxis in a clinical practice setting. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1601-1603.
- 18 Volk JE, Marcus JL, Phengrasamy T, Hare CB: Incident hepatitis C virus infections among users of HIV preexposure prophylaxis in a clinical practice setting. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1728-1729.
- 19 Gallant JE, Daar ES, Raffi F et al.: Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *Lancet HIV* 2016; 3: e158-e165.
- 20 Markowitz M, Frank I, Grant RM et al.: Safety and tolerability of long-acting cabotegravir injections in HIV-uninfected men (ECLAIR): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet HIV* 2017; 4: e331-e340.
- 21 Ledgerwood JE, Coates EE, Yamshchikov G et al.; VRC 602 Study Team: Safety, pharmacokinetics and neutralization of the broadly neutralizing HIV-1 human monoclonal antibody VRC01 in healthy adults. *Clin Exp Immunol* 2015; 182: 289-301.
- 22 Lynch RM, Boritz E, Coates EE et al.; VRC 601 Study Team: Virologic effects of broadly neutralizing antibody VRC01 administration during chronic HIV-1 infection. *Sci Transl Med* 2015; 7: 319ra206.
- 23 Baeten JM, Palanee-Phillips T, Brown ER et al.; MTN-020-ASPIRE Study Team: Use of a vaginal ring containing dapivirine for HIV-1 prevention in women. *N Engl J Med* 2016; 375: 2121-2132.
- 24 Grant RM, Anderson PL, McMahan V et al.: Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 820-829.
- 25 Baeten JM, Donnell D, Ndase P et al.: Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012; 367: 399-410.

Interessenkonflikte

G. Kann hat für die Teilnahme am Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (2016) eine Reisekostenerstattung der Firma Abbvie erhalten.

N. Wetzstein hat für die Teilnahme am Campus Infektiologie (2015) eine Reisekostenerstattung der Firma Gilead Sciences erhalten.

Dr. Gerrit Kann, Frankfurt/Main
gerrit.kann@kgu.de

Nils Wetzstein, Frankfurt/Main
nils.wetzstein@kgu.de

Akutes Nierenversagen nach Kontrastmittel

Zusammenfassung

Neuere Untersuchungen zur Prophylaxe der akuten kontrastmittelinduzierten Nephropathie werden diskutiert. Die bisherigen vorbeugenden Maßnahmen scheinen demnach nicht mehr ausreichend evidenzbasiert.

Erley, C.

Abstract

Newer studies for the prophylaxis of contrast-induced nephropathy are discussed. Currently there seem to be no evidence-based preventive measures.

Einleitung

In Amerika und Europa wird ein akutes Nierenversagen (ANV) nach der Gabe jodhaltiger Kontrastmittel (Kontrastmittelnephropathie, CIN – contrast-induced nephropathy) seit vielen Jahren für ca. 10 % aller im Krankenhaus erworbenen Nierenversagen verantwortlich gemacht (1). Die Inzidenz dieser „Erkrankung“ ist je nach Publikation stark abhängig von der zugrunde gelegten Definition des akuten Nierenversagens, der Art und der Dosis des Kontrastmittels (KM), der Art der durchgeführten Prozedur und natürlich von den patientenbezogenen Risikofaktoren – vor allem von einer vorbestehenden Niereninsuffizienz (2). Das Auftreten eines ANV nach Kontrastmittelgabe ist anhand von Langzeituntersuchungen dabei keine rein passagere Kreatininretention und somit keine „Laborkrankheit“ ohne Krankheitswert, wie vielfach behauptet wird. Vielmehr führt es genau wie alle anderen Formen des akuten Nierenversagens in bis zu 30 % zu einer dauerhaften Niereninsuffizienz und zu einer deutlichen Mortalitätssteigerung (3). Zahlreiche epidemiologische Studien zeigten zudem eine erhöhte (insbesondere kardiovaskuläre) Morbidität und eine gesteigerte Krankenhauslangzeitmortalität sowie eine höhere Inzidenz langfristiger schwerwiegender Ereignisse vor allem bei bereits niereninsuffizienten Patienten (4) nach stattgehabtem ANV.

Trotz dieser zum Teil klaren Aussagen ist die genaue Definition einer CIN immer noch problematisch und richtet sich zunehmend nach den (ebenfalls in letzten Jahren immer wieder neu definierten!) Kriterien des akuten Nierenversagens (RIFLE, AKIN, KDOQI). Derzeit wird eine CIN traditionell definiert als Kreatininanstieg um > 25 % oder 0,5 mg/dl absolut innerhalb von zwei bis drei Tagen nach KM-Applikation. KDOQI schlug 2013 vor, die allgemein gültige AKI-Definition (acute kidney injury) auch auf die CIN anzuwenden: Kreatininanstieg $\geq 0,3$ mg/dl oder um mehr als das 1,5-Fache des Ausgangswertes innerhalb von 48 Stunden.

Neben der fehlenden einheitlichen Definition des ANV nach KM kommt erschwerend hinzu, dass ein Kreatininanstieg auch ohne KM-Belastung bei bis zu 30 % der Patienten im Rahmen eines Krankenhausaufenthalts zu verzeichnen ist (5). Die Autoren dieser Arbeit und die einer weiteren Arbeit, die sich ebenfalls mit den Kreatininschwankungen unabhängig von der Gabe jodhaltiger Kontrastmittel beschäftigte und zu einem ähnlichen Ergebnis kam (6), schließen daraus, dass bei Studien zur CIN möglichst immer eine Kon-

trollgruppe ohne KM-Belastung zum Ausschluss bzw. Einberechnung dieses „Hintergrundrauschens“ mit untersucht werden muss.

Gibt es die Kontrastmittelnephropathie (CIN) überhaupt?

Aufgrund der Heterogenität der Studien und der Fluktuation des Kreatininverlaufes im Rahmen eines Krankenhausaufenthaltes werden immer wieder Stimmen laut, die die Existenz dieser Krankheitsentität anzweifeln (7). Hierbei werden die Skeptiker unterstützt durch neuere Studien. So konnte eine kontrollierte Studie aus Dänemark (8) zeigen, dass sowohl bei KM-angehobenem CT als auch bei nativem CT und bei einem MRT die Fluktuation der eGFR vor und drei Tage nach der Bildgebung so hoch war, dass eine klare Identifikation eines ANV (im Sinne einer CIN) letztendlich nicht möglich war. Eine weitere große Studie an > 60.000 Patienten, die eine CT-Untersuchung mit und ohne Kontrastmittel oder gar kein CT erhielten (9), konnte ebenfalls keine erhöhte Inzidenz eines ANV in der Gruppe mit Kontrastmittelgabe nachweisen. Eine große Analyse der Daten aus dem Datensatz der Nationwide Inpatient Sample (NIS) des Jahres 2009 mit Daten von 7.810.762 Patienten kam ebenfalls zu dem Resultat, dass das Risiko für eine CIN sowohl in der Literatur, als auch von den behandelnden Ärzten überschätzt wird (7). Es muss hierbei erwähnt werden, dass dies insbesondere für die Gabe von Kontrastmittel im Rahmen einer CT-Untersuchung gilt. Interventionelle Untersuchungen (zum Beispiel Koronarangiographie, Becken-Bein-Angiographie) führen in der Regel häufiger zu einem postinterventionellen ANV als rein diagnostische intravenöse KM-Gaben (z. B. KM-angehobenes CT). Ursächlich hierfür ist dabei vermutlich weniger das eingesetzte KM als eventuell das Auftreten von (Cholesterin-)Embolien (zum Beispiel durch Plaque-Rupturen).

Maßnahmen zu Verhinderung eines ANV nach KM-Gabe

In den letzten zehn Jahren gab es eine Vielzahl von Studien die sich mit der Prävention dieser Form des akuten Nierenversagens beschäftigten. Die hierbei zahlenmäßig am häufigsten untersuchten Interventionen, die die letzten zehn Jahre dominierten, waren:

1. Die periprozedurale Hydratationen mit Kochsalzlösungen und Natriumbikarbonathaltigen Lösungen

Eine Analyse der Studien, die sich mit der periprozeduralen Volumenexpansion, insbesondere der Gabe von isotonischer Kochsalzlösung (i.v.) befassten (10), kam zu dem Schluss, dass eine klare Therapieempfehlung nicht abgeleitet werden kann, da die Flüssigkeitsmenge, die Flüssigkeitsart und die Dauer in den Untersuchungen unterschiedlich war und die Fallzahl oft zu gering (insbesondere wenn man die oben angeführte Fluktuation des Kreatinin als Hauptindikator eines CIN mitberücksichtigt). Die wohl größte Studie zu diesem Thema ist aktuell im Lancet erschienen und konnte keine Überlegenheit der prophylaktischen Hydratation bei Risikopatienten nachweisen (11). Diese Studie ist die erste prospektiv randomisierte klinische Studie, die den Effekt einer intravenösen Prähydratation vor Gabe einer sehr geringen Menge eines modernen KM untersuchte (vorgewärmtes, niedrig-osmolares, monomerisches nicht-ionisches KM Iopromid mit einem Jodgehalt von 300 mg/ml). Das intravenöse Gesamt-

volumen betrug im Mittel 1637 ml und die Menge an Kontrastmittel 91 ml. Eingeschlossen wurden 600 Patienten mit einer GFR > 30 ml/min.

Eine besondere Aufmerksamkeit erregte zeitweise eine sehr eindrucksvolle Studie, die eine Natriumbikarbonat-haltige Lösung zur Prävention der CIN verwendete (12). Hier gab es danach zahlreiche große und kleine Studien mit sehr unterschiedlichem Ausgang. Letztendlich zeigte eine große Metaanalyse, die spezielle Selektionskriterien für die Studien anlegte, keinen Benefit für Natriumbikarbonat-haltige Lösungen und diese Maßnahme wurde wieder verlassen (13).

2. Die Gabe von Acetylcystein (ACC)

ACC wirkt antioxidativ und gefäßerweiternd und soll so die CIN verhindern. Seit der ersten Beschreibung durch Tepel (14) wurde dieser Ansatz sehr kontrovers und engagiert diskutiert. Trotz einer Vielzahl von Folgestudien und auch einer Vielzahl von Metaanalysen war es aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse zu unterschiedlichen Empfehlungen der Experten gekommen. Die Heterogenität der Ergebnisse wurde zurückgeführt auf: Unterdosierung, unterschiedliche Applikation (p.o. versus i.v.), den Einfluss von ACC auf die Kreatininbestimmung (falsch niedrige Ergebnisse unter ACC), die unterschiedliche Bioverfügbarkeit je nach Präparat und Patient und zuletzt auf die hohe Inzidenzrate des ANV in den Kontrollgruppen. Die letztendlich entscheidende (weil von der Fallzahl ausreichend hoch angesetzte) Studie erschien dann 2011 in Circulation und hat den „Hype“ um das ACC insofern beendet, als dass eine Effektivität nicht nachgewiesen werden konnte (15).

Fazit für die Praxis

Aktuell gilt es in den nächsten Jahren diese Form des ANV neu und präzise zu definieren. Hierbei kann es durchaus sein, dass die Entität CIN oder Kontrastmittelnephrotoxizität als eigenständiges „Krankheitsbild“, insbesondere bei der Indikation einer KM-Gabe im Rahmen einer CT-Untersuchung, nicht mehr aufrechterhalten werden kann (Stichwort Hintergrundrauschen). Ob sich weitere spezifische Präventionsmaßnahmen in den nächsten Jahren erarbeiten lassen und ob diese wirklich speziell auf die Nierenfunktionsverschlechterung nach KM zielen, bleibt abzuwarten. Unbenommen ist aber, dass ein (wenn auch nur laborchemisch nachweisbares) Nierenversagen eine für die Patienten äußerst folgenschwere Entwicklung im Hinblick auf seine Mortalität und Morbidität darstellt. Aktuell kann man

lediglich die Empfehlung geben, Risikopatienten (hier vor allem Patienten mit bekannter Einschränkung der GFR) nicht zu dehydrieren und die zusätzliche Gabe nephrotoxischer Medikamente (vor allem NSAID) bei Kontrastmittelapplikation zu vermeiden. Spezifische pharmakologische oder therapeutische Interventionen sind aufgrund der derzeitigen Datenlage nicht mit einem hohen Evidenzgrad belegt. Eine Alternative zu einer KM-angehobenen CT-Untersuchung ist vielfach eine MRT-Untersuchung (diese ist bei neueren Geräten auch mit immer weniger KM-Menge möglich!). Eine klinisch notwendige Untersuchung (z. B. Koronarangiographie oder kontrastangehobenes CT zur Gefäßdiagnostik) sollte auch Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht vorenthalten werden.

Literatur

- 1 Nash K, Hafeez A, Hou S: Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930-936.
- 2 McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL et al.: Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103: 368-375.
- 3 Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E et al.: Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005; 95: 13-19.
- 4 Abe M, Morimoto T, Akao M et al.: Relation of contrast-induced nephropathy to long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2014; 114: 362-368.
- 5 Newhouse JH, Kho D, Rao QA, Starren J: Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 376-382.
- 6 Bruce RJ, Djamali A, Shinki K et al.: Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 711-718.
- 7 Wilhelm-Leen E, Montez-Rath ME, Chertow G: Estimating the risk of radiocontrast-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 653-659.
- 8 Azzouz M, Romsing J, Thomsen HS: Fluctuations in eGFR in relation to unenhanced and enhanced MRI and CT outpatients. *Eur J Radiol* 2014; 83: 886-892.
- 9 Hinson JS, Ehmann MR, Fine DM et al.: Risk of acute kidney injury after intravenous contrast media administration. *Ann Emerg Med* 2017; 69: 577-586.
- 10 Weisbord SD, Palevsky PM: Prevention of contrast-induced nephropathy with volume expansion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 273-280.
- 11 Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ et al.: Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 389: 1312-1322.
- 12 Merten GJ, Burgess WP, Gray LV et al.: Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2328-2334.
- 13 Brar SS, Hiremath S, Dangas G et al.: Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced-acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1584-1592.
- 14 Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C et al.: Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343: 180-184.
- 15 Investigators ACT: Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). *Circulation* 2011; 124: 1250-1259.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

Prof. Dr. med. Christiane Erley, Berlin
christiane.erley@sjk.de

Dieser Artikel wurde am 7. September 2017 vorab online veröffentlicht.

Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion

Zusammenfassung

Die aus unterschiedlichen Indikationen motivierte Fertilitätsprotektion ist in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus sowohl des interdisziplinären Interesses als auch der Laienpresse gerückt. In dieser Arbeit werden Hintergründe der Thematik sowie die aktuellen Daten zum Kenntnisstand inklusive Chancen und Grenzen der bestehenden Möglichkeiten sowie noch offene Fragen dargestellt. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der weiblichen Fertilitätsprotektion.

Nawroth, F.

Abstract

In recent years fertility protection has increasingly come into the focus of interdisciplinary and public interest in a variety of indications. In this article, background and actual data regarding knowledge about chances, limits and open questions of actual possibilities will be described. Main focus lies on female fertility protection.

Einleitung

Insbesondere das Interesse an der Protektion der weiblichen Fertilität ist in den letzten Jahren deutlich gewachsen, wofür verschiedene Gründe verantwortlich sein können (Tabelle 1).

Tabelle 1: Mögliche Ursachen für das gewachsene Interesse an der Protektion der weiblichen Fertilität

▪ bessere Überlebensraten nach onkologischen Therapien
▪ Indikationsausweitung für die Chemotherapie
▪ steigender Anteil organerhaltender onkologischer Operationen
▪ oft zeitlich prolongierte Familienplanung und dadurch noch keine abgeschlossene Reproduktion bei Erstdiagnose einer die Fertilität beeinträchtigenden Erkrankung und ihrer Therapie
▪ optimierte Möglichkeiten zur Fertilitätsprotektion

In dieser Arbeit sollen im Schwerpunkt die für das Verständnis der Problematik relevanten Aspekte der weiblichen, in einem kleineren Abschnitt auch der männlichen Fertilitätsprotektion dargelegt werden.

Weibliche Fertilitätsprotektion aus medizinischen Indikationen

Beurteilung der ovariellen Reserve und potenzielle Auswirkungen einer Chemotherapie und Radiatio

Die Basis einer Beratung zur Fertilitätsprotektion bildet die Antwort auf die Frage, ob und wie ausgeprägt die geplante Therapie (Operation, meist aber vor allem Chemo- und/oder Strahlentherapie) zu einer persistierenden Beeinträchtigung der ovariellen Reserve führen kann. Aus verschiedenen Gründen gestaltet sich diese Beratung oftmals schwierig:

- a) Als Outcome-Parameter vieler Studien zum gonadotoxischen Effekt einer Chemotherapie wird die sogenannte Amenorrhoe-Rate angegeben. Mittlerweile ist aber bekannt, dass der sensibelste Parameter zur Einschätzung der ovariellen Reserve das Anti-Müller-

Hormon (AMH) darstellt, welches von den frühen antralen Follikeln gebildet wird und histologisch auch mit der Primordialfollikeldichte korreliert (1). Eine durch die Therapie beeinträchtigte Ovarialfunktion bedeutet nicht automatisch eine Zyklusstörung bis zur Amenorrhoe. Wenn eine Patientin nach der Therapie zwar noch blutet, aber ein deutlicher AMH-Abfall vorliegt, kann das relevant sein, da sie dann aktuell zwar als fertil gilt, aber ihr eventuell nicht mehr die altersabhängig zu erwartende reproduktive Lebensphase zur Verfügung steht. Das mindert ebenfalls ihre Chancen zur Erfüllung des späteren Kinderwunsches, da zum Beispiel wegen der mitunter mehrjährigen adjuvanten Therapie (z. B. beim Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom) noch viel Zeit vergeht, in der die Ovarien ihre Funktion aufrecht erhalten müssen. Daten zu AMH-Verläufen nach den verschiedenen Chemotherapien liegen momentan nur eingeschränkt vor.

Im Gegensatz zum physiologischen Altern kann das AMH posttherapeutisch wieder ansteigen, sodass eine abschließende Bewertung der Ovarialfunktion mitunter eines längeren Follow-up von bis zu zwei bis drei Jahren nach Ende der Chemotherapie bedarf (2). Gleiches gilt in Analogie zur Radiatio, bei der die Ovarien im Bestrahlungsfeld liegen. Bedeutend kann hier allerdings auch eine Bestrahlung des Uterus sein, weil diese zu einer dauerhaften Endometriomatrophie führen kann, die – auch bei noch vorhandener Ovarialfunktion – eine Sterilität verursacht.

- b) Von den einzelnen Chemotherapeutika sind unterschiedlich ausgeprägte gonadotoxische Effekte bekannt, die hinsichtlich der Amenorrhoe-Rate zu einem Ranking in hohes, mittleres und niedriges Risiko geführt haben (3). Allerdings wird die Beurteilung des Effektes dadurch erschwert, dass spezifische Untersuchungen zum AMH noch selten sind, die kumulativen Dosierungen der Medikamente sich unterscheiden und außerdem meist kombinierte Chemotherapien erfolgen, was zu Summationseffekten der Gonadotoxizität führen kann.
- c) Die Auswirkungen auf die Ovarialfunktion hängen weiterhin wesentlich davon ab, in welchem Alter der Patientin und welchem Funktionszustand der Ovarien eine Therapie stattfindet. Je jünger eine Patientin und je höher ihr prätherapeutischer AMH-Wert liegt, desto geringer ist das Risiko einer Schädigung der Gonaden (4,5). In Analogie zur Chemotherapie sinkt mit dem Alter auch die zur Sterilisation erforderliche Strahlendosis auf die Ovarien (6).

Die dargestellten Probleme bedingen, dass die Wahrscheinlichkeit einer relevanten Einschränkung der Ovarialfunktion durch die geplante Therapie nicht immer mit der gewünschten Präzision sondern lediglich ungefähr prognostiziert werden kann.

Ovarielle Transposition

Ist ausschließlich eine Radiatio des kleinen Beckens geplant, kann eine operative Verlagerung der Ovarien (Transposition) aus dem Bestrahlungsfeld erfolgen. In einem Review von 32 Publikationen mit 1189 Patientinnen wurde über eine „erhaltene Ovarialfunktion“ bei ca. 70 % berichtet (7).

GnRH-Agonisten

Die Gabe von GnRH-Agonisten (GnRHa) – beginnend vor und fortgesetzt während einer Chemotherapie – beruht auf der Hypothese, dass eine hypophysäre Downregulation zu einem funktionellen Ruhezustand der Ovarien führt und Chemotherapeutika dadurch ihre gonadotoxischen Effekte nur eingeschränkt entwickeln können. Skepsis an dieser Hypothese besteht, weil die zu schützenden Primordial- und frühen antralen Follikel noch gar nicht Gonadotropin-sensitiv sind. Dennoch zeigen die in der aktuellsten Metaanalyse zusammengefassten – methodisch allerdings sehr heterogenen – Studien überwiegend eine signifikante Reduktion der Wahrscheinlichkeit einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz (premature ovarian insufficiency, POI), wenn GnRHa während der Chemotherapie appliziert wurden. Ob auch die spätere Schwangerschaftsrate dadurch steigt, beantworten die Studien uneinheitlich (8). Zu den GnRHa für die Fertilitätsprotektion besteht daher weiterer Studienbedarf.

Kryokonservierung unfertilisierter oder fertilisierter Eizellen

Eine weitere, ab der Menarche mögliche Option ist die ovarielle Stimulation und transvaginale Follikelpunktion. Die gewonnenen Eizellen können anschließend unfertilisiert (Abbildung 1) oder – wenn es einen festen Partner gibt – fertilisiert im Pronukleusstadium (Abbildung 2) kryokonserviert werden.

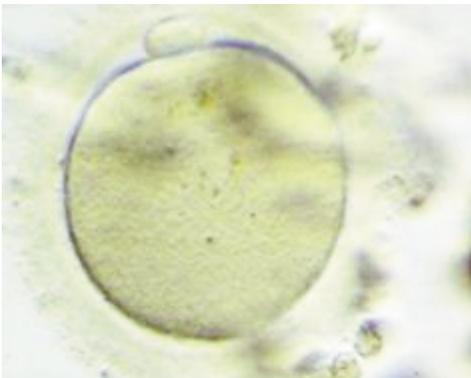


Abbildung 1: Unfertilisierte reife Oozyte in Metaphase II (1. Polkörper bei 11–12 Uhr)



Abbildung 2: Fertilisierte Oozyte im Pronukleusstadium (weiblicher und männlicher Vorkern in der Zellmitte sichtbar)

Für die späteren Schwangerschaftschancen ist neben dem Alter zum Zeitpunkt der Stimulation auch die Zahl der kryokonservierten Eizellen entscheidend. Mit dem Alter steigt die Aneuploidierate der Eizellen, wodurch die spätere Schwangerschaftsrate sinkt und die Abortrate zunimmt. Betrachtet man zum Beispiel die Aneuploidierate von Embryonen, so beträgt diese bei Frauen im 30. Lebensjahr etwa 20–25 %, im 40. Lebensjahr bereits etwa 60 % (9). Bewertet man die kumulative Lebendgeburtenrate bei Verwendung von Eizellen, die sowohl aus medizinischen als auch nichtmedizinischen Indikationen eingefroren wurden, hinsichtlich des Alters bei der Kryokonservierung, liegt diese in der Altersgruppe ≤ 35 Jahre z. B. bei zehn Eizellen bei 60,5 %, in der Altersgruppe ≥ 36 Jahre aber nur noch bei 29,7 % (10). Die Autoren empfehlen daher die Kryokonservierung von wenigstens acht bis zehn Metaphase-II-Oozyten bzw. in der Altersgruppe > 36 Jahre eine individuelle Festlegung dieser Zellzahl.

Unter Berücksichtigung des Alters sowie einer Einschätzung der zu erwartenden ovariellen Reaktion auf der Basis des AMH-Wertes muss daher der Nutzen dieser protektiven Option abgewogen werden.

Ein weiteres Kriterium stellt das verfügbare Zeitfenster zwischen der Beratung und der geplanten potenziell fertilitätseinschränkenden Therapie dar. Die ovarielle Stimulation kann zu jedem Zykluszeitpunkt begonnen werden, benötigt aber etwa zwei Wochen Zeit bis zur Follikelpunktion (11).

Kryokonservierung von Ovarialgewebe

Die schon seit über 15 Jahren praktizierte Kryokonservierung von Ovarialgewebe beweist zunehmend ihre Effektivität durch die mittlerweile häufigeren Retransplantationen und eintretenden Schwangerschaften. Umfassende Registrierungen der Ergebnisse erfolgen momentan allerdings nur in Dänemark sowie innerhalb des *FertiPROTEKT*-Netzwerkes (siehe unten). Die 2016 aus letzterem publizierten Daten von 74 transplantierten Frauen zeigen eine Schwangerschaftsrate/Transplantation von 28 % und eine Geburtenrate/Transplantation von 23 % (12). In einer 2017 publizierten Übersicht der weltweit verfügbaren Ergebnisse wurden 86 Geburten und 9 laufende Schwangerschaften berichtet (13).

Das Risiko einer Retransplantation im Ovar befindlicher Tumorzellen wird zwischen den unterschiedlichen Tumorentitäten gewichtet. Bis dato gibt es weltweit keine Berichte über eine solche Komplikation nach einer Retransplantation beim Menschen. Als „hoch“ wird das Risiko zum Beispiel bei Leukämien, Neuroblastomen und Burkitt-Lymphomen angesehen, bei denen eine Kryokonservierung von Ovarialgewebe daher kritisch betrachtet wird (14).

Männliche Fertilitätsprotektion aus medizinischen Indikationen

Die Kryokonservierung von Spermien ist unkompliziert, weil diese kaum Zytoplasma und damit intrazelluläres Wasser enthalten, was eine Kristallisation unwahrscheinlich macht, sodass sie grundsätzlich sogar ohne Kryoprotektiva eingefroren werden können. Eine Indikation besteht bei geplanten gonadotoxischen Therapien, bei Operationen, welche die spätere Ejakulation/Erektion negativ beeinflussen können sowie bei geplanten ablativen Eingriffen mit dem Verlust eines oder beider Hoden.

Es ist bekannt, dass Adoleszenten – unabhängig von ihrer Grunderkrankung – vergleichbare Ejakulatparameter aufweisen wie Erwachsene (15). Lassen sich im Ejakulat keine oder nur wenige Spermien nachweisen, ist eine Hodengewebeentnahme (testikuläre Spermienextraktion, TESE) und – beim Nachweis darin befindlicher Spermien – Kryokonservierung möglich (Kryo-TESE). Je nach Qualität der nach Ejakulation kryokonservierten Spermienproben ist später eine intrauterine Insemination oder intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) möglich. Bei Verwendung testikulärer Spermien bedarf es später immer einer ICSI.

FertiPROTEKT Netzwerk e.V.

Im FertiPROTEKT Netzwerk e.V. (www.fertiprotekt.de) sind über 100 Mitgliedszentren aus Deutschland, Österreich und der Schweiz zusammengeschlossen. Im Register des Vereins werden alle Beratungen und durchgeführten Maßnahmen dieser Zentren zur weiblichen Fertilitätsprotektion erfasst und in regelmäßigen Arbeitstreffen zusammenfassend dargestellt. Der Verein nutzt die Daten und das Mitgliedernetzwerk für zahlreiche Studien und wissenschaftliche Publikationen. Auf der Homepage findet sich die Anleitung zum kostenfreien Download eines 2016 erschienen Buches (16). Dieses stellt komprimiert und übersichtlich die praxisrelevanten Aspekte und Erkrankungen sowohl der weiblichen als auch der männlichen Fertilitätsprotektion dar. Für die im Buch thematisierten Erkrankungen wurden übersichtliche Flussschemata erarbeitet, welche die Entscheidungen im Alltag erleichtern sollen. Beispielhaft dargestellt ist nachfolgend das Schema für das Mammakarzinom (Abbildung 3).

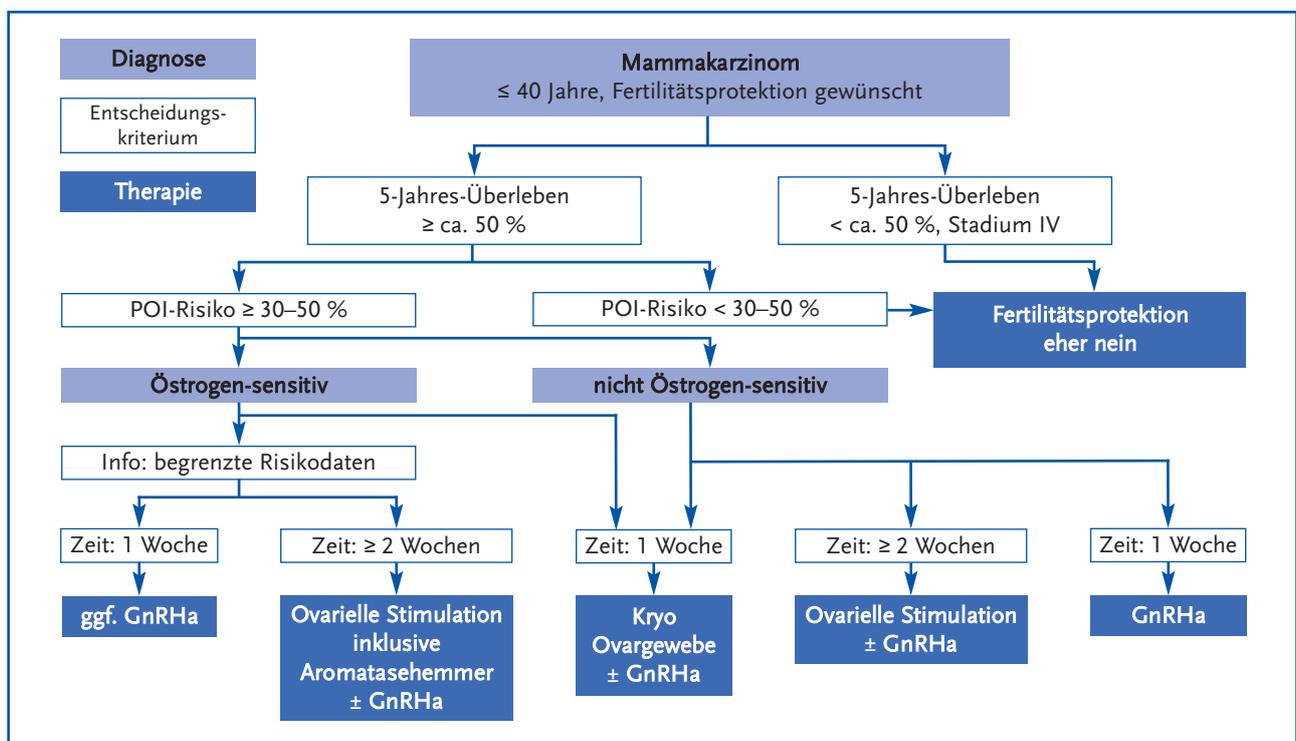


Abbildung 3: Flussschema zur orientierenden Beratung von Patientinnen mit einem Mammakarzinom im Rahmen der Fertilitätsprotektion (überarbeitet nach (16))

POI: premature ovarian insufficiency (vorzeitige Ovarialinsuffizienz), GnRHa: GnRH-Agonisten

Fazit für die Praxis

Die Beratung von Frauen und Männern im reproduktiven Alter (sowie in bestimmten Situationen auch von Kindern und Adoleszenten mit ihren Eltern) über Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion ist heute etablierter und in vielen Leitlinien obligater Bestandteil von Erkrankungen und Therapiekonzepten, die gonadotoxische Behandlungen (Chemotherapien, aber auch Bestrahlungen und/oder Operationen mit resultierender Einschränkung der Fertilität) beinhalten. Das Ziel ist die Beurteilung der individuellen Notwendigkeit und der Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion, welche singulär oder kombiniert erfolgen können.

Beratung und Diagnostik zur Fertilitätsprotektion sind Leistungen der Krankenkassen, während die durch fertilitätsprotektive Maßnahmen entstehenden Kosten momentan meist selber getragen werden müssen. Aufgrund des oftmals bestehenden engen Zeitfensters und zahlreichen, von Arzt und Patientin zu treffenden Entscheidungen sind Grundkenntnisse über den aktuellen Stand der Fertilitätsprotektion sowie das Vorhalten einer Logistik (zur Beratung, Kooperation mit Zentren z. B. mit dem *FertiPROTEKT* Netzwerk e.V.) wünschenswert. Das erleichtert in der Akutsituation das Handeln aller Beteiligten, die notwendigen Entscheidungen sowie die Realisierung der unterschiedlichen Konzepte.

Literatur

- Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N et al.: Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril* 2011; 95: 170-175.
- Hamy AS, Porcher R, Cuvier C et al.: Ovarian reserve in breast cancer: assessment with anti-Müllerian hormone. *Reprod Biomed Online* 2014; 29: 573-580.
- Liedtke C, Kiesel L: Chemotherapy-induced amenorrhea – an update. *Geburtsh Frauenheilkd* 2012; 72: 809-818.
- Sukumvanich P, Case LD, Van Zee K et al.: Incidence and time course of bleeding after long-term amenorrhea after breast cancer treatment: a prospective study. *Cancer* 2010; 116: 3102-3111.
- Anderson RA, Cameron DA: Pretreatment serum anti-müllerian hormone predicts long-term ovarian function and bone mass after chemotherapy for early breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1336-1343.
- Wallace WH, Thomson AB, Saran F et al.: Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 738-744.
- Mossa B, Schimberni M, Di Benedetto L et al.: Ovarian transposition in young women and fertility sparing. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 3418-3425.
- Hickman LC, Valentine LN, Falcone T: Preservation of gonadal function in women undergoing chemotherapy: a review of the potential role for gonadotropin-releasing hormone agonists. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 415-422.
- Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH et al.: The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril* 2014; 101: 656-663.e1.
- Cobo A, García-Velasco JA, Coello A et al.: Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril* 2016; 105: 755-764.e8.
- Cakmak H, Katz A, Cedars MI et al.: Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2013; 100: 1673-1680.
- Van der Ven H, Liebenthrun J, Beckmann M et al.: Ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates. *Hum Reprod* 2016; 31: 2031-2041.
- Jensen AK, Macklon KT, Fedder J et al.: 86 successful births and 9 ongoing pregnancies worldwide in women transplanted with frozen-thawed ovarian tissue: focus on birth and perinatal outcome in 40 of these children. *J Assist Reprod Genet* 2017; 34: 325-336.
- Dolmans MM, Luyckx V, Donnez J et al.: Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertil Steril* 2013; 99: 1514-1522.
- Kamischke A, Jürgens H, Hertle L et al.: Cryopreservation of sperm from adolescents and adults with malignancies. *J Androl* 2004; 25: 586-592.
- von Wolff M (Hrsg.): *Perspektive Fertilität: Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Maßnahmen bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen*. Kiel: Schmidt & Klaunig, 2016.

Interessenkonflikte

F. Nawroth hat in den Jahren 2014 und 2015 Honorare für Vortragstätigkeiten von Merck Serono, MSD und Ferring erhalten. Für die Teilnahme an Jahrestagungen (2014, 2015) der American Society for Reproductive Medicine erhielt er von Merck Serono Reisekosten erstattet.

Prof. Dr. med. Frank Nawroth, Hamburg
Frank.Nawroth@amedes-group.com

Hyaluronsäure in der Behandlung der schmerzhaften Arthrose der Extremitätengelenke

Zusammenfassung

Intraartikulär applizierte Hyaluronsäurepräparate zur Behandlung schmerzhafter Arthrosen der Extremitäten können zu lokalen Unverträglichkeitsreaktionen führen. Die zu erwartenden Effekte beruhen erheblich auf Plazebowirkungen.

Schiltewolf, M.

Abstract

Intraarticularly applied hyaluronic acid to treat painful osteoarthritis of the extremities can lead to local irritation. The effects of the treatment are reliant on a placebo effect.

Einleitung

Gemäß Fachinformationen sind Hyaluronsäurepräparate angezeigt bei Schmerzen und eingeschränkter Mobilität aufgrund von degenerativen und traumatischen Knorpelschäden in Synovialgelenken, beispielsweise im Kniegelenk, und werden gerne im ambulant-fachärztlichen Arthrosemanagement eingesetzt. Der Arthroseschmerz soll durch Injektion von Hyaluronsäure gelindert und der Stoffwechsel des Gelenkknorpels verbessert werden. Die Wirksubstanz wurde ursprünglich aus Hahnenkämmen gewonnen, heute stehen zudem gentechnisch erzeugte Präparate zur Verfügung. Hyaluronsäure wird intraartikulär injiziert.

Alle intraartikulären Injektionen sind risikogeneigt, einerseits durch das der Intervention innenwohnende Infektionsrisiko, andererseits durch das unerwünschte substanz eigene Nebenwirkungspotenzial.

Kasuistik

Gemeldet wurde der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) eine unerwünschte Arzneimittelwirkung nach Behandlung einer 64-jährigen Frau. Wegen Knieschmerzen bei Arthrose hatte sie eine intraartikuläre Injektion mit Hyaluronsäure (Hyaluron Hexal®) in beide Knie am 07.02.2017 und 08.02.2017 erhalten. Am nächsten Tag war es zu einer scharf umgrenzten Rötung und Blasenbildung mit Juckreiz im vorderen Knieanteil beidseits, rechts stärker als links, gekommen. Eine allergische Diathese der Patientin war nicht bekannt.

Wahrscheinlich handelte es sich um eine allergische Reaktion der Patientin auf die injizierte Substanz. Nicht ausgeschlossen ist allerdings auch eine kontaktallergische Reaktion auf das alkoholische Desinfektionsmittel.

Diskussion

Während früher Hyaluronsäurepräparate ausschließlich auf der Grundlage von Hühnereiweiß aus Hahnenkämmen hergestellt wurden, werden sie heute auch gentechnisch produziert. Dadurch wurde das Allergiepotenzial deutlich gesenkt. Die Mehrzahl der in Deutschland angebotenen Hyaluronsäurepräparate stammt jedoch weiterhin aus dem natürlichen Mu-

copolysaccharid aus Hahnenkämmen. Auch das hier injizierte Präparat wurde durch bakterielle Fermentation (*Streptokokkus pyogenes*) aus Hahnenkämmen extrahiert.

Eine Recherche in der öffentlich recherchierbaren Datenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ergab, dass für Präparate mit Hyaluronsäure zur intraartikulären Injektion 84 Meldungen mit insgesamt 110 unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) eingingen, von denen die Mehrzahl auf allergische Reaktionen hinwies.

Die meisten UAW-Meldungen zu Hyaluronsäure entfallen auf jene Produkte, die aus tierischem Eiweiß hergestellt werden. Diese UAW ist in der Produktinformation des Herstellers angegeben. Weiterhin wird auf die Möglichkeit neuer oder verstärkter Gelenkschwellung nach Injektion, örtlicher und allgemeiner Überempfindlichkeitsreaktionen (mit Fieber, Schüttelfrost, Angst, Ödemen, Hautreaktionen, Atemnot, Herzjagen und Blutdruckabfall und in Einzelfällen auch anaphylaktischen Reaktionen) hingewiesen.

Die meisten UAW treten bereits bei der ersten Injektion auf – so auch im hier vorgestellten Fall. Die meisten UAW bedürfen keiner weiteren Maßnahme und klingen von selbst ab. Eine Zunahme von UAW mit der Anzahl der Wiederholungen wird in Studien nicht berichtet (1).

Hyaluronsäurepräparate werden in der Regel vom behandelnden Arzt direkt beim Anbieter bezogen und mit dem Patienten abgerechnet. Es ist davon auszugehen, dass es sich um eine beliebte IGEL-Leistung handelt. Es kann daher nicht abgeleitet werden, wie oft in der täglichen Praxis solche Behandlungen der Arthrose durchgeführt werden.

Vor dem Hintergrund der UAW ist die Frage der Evidenz der unterstellten Wirkungen von Hyaluronsäure auch im Vergleich zu anderen Maßnahmen bei arthrosebedingtem Gelenkschmerz von Bedeutung.

Die kurzfristigen Effekte (bis zu einem Monat) von Hyaluronsäurepräparaten sind schlechter als jene von intraartikulär gespritztem Kortison, bis zu sechs Monate nach Therapie sind sie überlegen; allerdings verursacht intraartikulär gegebene Hyaluronsäure mehr lokale UAW als intraartikulär gespritztes Kortison (2).

Bei mäßiger Studienlage entspricht die Wirkung der intraartikulären Hyaluronsäure-Applikation der oralen Gabe von nichtsteroiden Antirheumatika (NSAR) (3). Allerdings ist von erheblichen Placeboeffekten der intraartikulären Medikamentengabe auszugehen, wenn sie mit oral applizierten Substanzen verglichen wird (4).

Diese Ergebnisse ergeben sich aus Studien an Patienten mit schmerzhafter Kniearthrose. Bei Behandlungen anderer Extremitätengelenke wie z. B. der oberen Sprunggelenke ergeben sich keine wesentlich anderen Erkenntnisse (5).

Aufgrund des relativ schnellen Abbaus der Hyaluronsäure im Gelenk können positive Effekte nicht allein auf die Substanz zurückgeführt werden. Offensichtlich bewirkt deren Zufuhr eine Stimulation der endogenen Hyaluronsäureproduktion. Der Effekt dieser „Viscosupplementierung“ sollte jedoch nicht überschätzt werden. Der Reibungskoeffizient gesunden Knorpels unterscheidet sich nämlich nicht wesentlich von dem geschädigter Gelenke. Auch nimmt der Gehalt von Lubricin im Rahmen der Degeneration viel stärker ab als der von Hyaluronsäure. Kompensatorisch nehmen die Phospholipide im Rahmen von Reparaturprozessen zu. Der Synergismus dieser drei Baustoffe beeinflusst offensichtlich

die sogenannte Schmierung des Gelenks am wesentlichsten. Lubricin verhindert zudem frühe Zerstörungen der superfiziellen Zone im Bereich der subchondralen Grenzschicht des gelenknahen Knochens, deren Bedeutung für die Druckverteilung auf Knorpel und Gelenk ganz wesentlich ist. Lubricin/Proteoglykan 4 bindet an Toll-like-Rezeptoren und beeinflusst hierüber einen hyaluronsäureunabhängigen bedeutsamen inflammatorischen und chondrokatabolen Signalweg. Dieser Wirkstoff gilt als aussichtsreicher Kandidat für eine zukünftige intraartikuläre Arthrosetherapie.

Die Effekte von intraartikulärer Gabe von Hyaluronsäure sind mittelfristig jenen von Kortisonspritzen und oraler Einnahme von NSAR-Präparaten überlegen. Die Effekte von wiederholten Kortisonspritzen wiederum wurden kürzlich in einer plazebokontrollierten Studie infrage gestellt und auf den gleichzeitig beschleunigten Verlust von Knorpeldicke hingewiesen (6). Die Wirkungen von Hyaluronsäurepräparaten sind erheblich durch Plazeboeffekte zu erklären. Die unerwünschten Nebenwirkungen sind vorwiegend lokaler Natur auf dem Boden von Unverträglichkeiten. Daneben trägt jede intraartikuläre Injektion das Risiko einer Gelenkinfektion auch bei Befolgung von Hygienerichtlinien. Weiterhin stehen intraartikuläre Hyaluronsäureapplikationen in Konkurrenz zu anderen, weniger invasiven Knieschmerztherapien wie Akupunktur.

Fazit für die Praxis

Weil NSAR erhebliche gastrointestinale, kardiale und renale Risiken bergen, können für ältere und multimorbide Patienten mit schmerzhaften Arthrosen der Extremitätengelenke Behandlungen mit intraartikulärer Hyaluronsäure erwogen werden. Therapeutisch sollten die Plazeboeffekte für weiterführende nichtmedikamentöse Maßnahmen genutzt werden. Dabei soll beispielsweise

bedacht werden, dass die Kraft der Kniestrecker Knie-schmerzen bei Arthrose besser vorhersagen können als das Ausmaß an Gelenkspaltverschmälerung: Kräftige Muskeln können Gelenkverschleiß gut kompensieren (7). Auch jeder Gewichtsverlust wirkt sich günstig auf den Gelenkzustand aus (8-10).

Literatur

- 1 Bannuru RR, Brodie CR, Sullivan MC, McAlindon TE: Safety of repeated injections of sodium hyaluronate (SUPARTZ) for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Cartilage* 2016; 7: 322-332.
- 2 He WW, Kuang MJ, Zhao J et al.: Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Int J Surg* 2017; 39: 95-103.
- 3 Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM et al.: Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 162: 46-54.
- 4 Bannuru RR, McAlindon TE, Sullivan MC et al.: Effectiveness and implications of alternative placebo treatments: a systematic review and network meta-analysis of osteoarthritis trials. *Ann Intern Med* 2015; 163: 365-372.
- 5 Witteveen AG, Hofstad CJ, Kerkhoffs GM: Hyaluronic acid and other conservative treatment options for osteoarthritis of the ankle. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD010643.
- 6 McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF et al.: Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 317: 1967-1975.
- 7 Muraki S, Akune T, Teraguchi M et al.: Quadriceps muscle strength, radiographic knee osteoarthritis and knee pain: the ROAD study. *BMC Musculoskelet Disord* 2015; 16: 305.
- 8 Riddle DL, Stratford PW: Body weight changes and corresponding changes in pain and function in persons with symptomatic knee osteoarthritis: a cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 15-22.
- 9 Radiological Society of North America: MRI reveals weight loss protects knees: www.sciencedaily.com/releases/2015/11/151130083959.htm (letzter Zugriff: 8. September 2017). *ScienceDaily*, 30. November 2015.
- 10 Tanamas SK, Wluka AE, Davies-Tuck M et al.: Association of weight gain with incident knee pain, stiffness, and functional difficulties: a longitudinal study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 34-43.

Interessenkonflikte

M. Schiltewolf hat in den Jahren 2012–2015 persönliche Honorare für Berater-tätigkeiten von der AOK Baden-Württemberg und der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung und für produktunabhängige Vorträge von Pfizer und MSD erhalten. Für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien oder anderen Forschungsvorhaben erhielt die Klinik Zuwendungen auf ein Drittmittelkonto von Philips, vom Bundesinstitut für Sportwissenschaft und von der Stiftung Psychosomatik der Rückenschmerzen.

Prof. Dr. med. Marcus Schiltewolf, Heidelberg
marcus.schiltewolf@med.uni-heidelberg.de

Mehrfachimpfungen bei Säuglingen und Kleinkindern – Grundlage, Wirksamkeit und Verträglichkeit

Zusammenfassung

Nutzen und mögliche Risiken von Mehrfachimpfungen werden diskutiert. Sowohl für die Gemeinschaft als auch für das einzelne Kind überwiegen die Vorteile die Risiken bei Weitem und können daher empfohlen werden.

Rascher, W.

Abstract

Benefit and possible risks of combinations of vaccination are discussed. For our community and for the individual child the benefits outweigh the risks by far and can be highly recommended.

Wegen eines Mangels an klinischen Studien sind Kinder bezüglich einer evidenzbasierten Pharmakotherapie gegenüber Erwachsenen eindeutig benachteiligt. Eine Ausnahme bilden Impfungen, deren Wirksamkeit und Verträglichkeit auch bei Kleinkindern in klinischen Studien sehr gut untersucht sind und deren Sicherheit nach dem Infektionsschutzgesetz vorbildlich überwacht wird. Zudem werden Impfregime durch die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut aufgrund der wissenschaftlichen Evidenz festgelegt. Deswegen ist unverständlich, weshalb Impfungen nicht uneingeschränkt als segensreiche Präventionsmaßnahme akzeptiert, bewährte Impfschemata hinterfragt und immer wieder Kinder nicht sachgerecht geimpft werden. Besonders problematisch ist neben dem fehlenden Impfschutz (fehlende oder unzureichende Grundimmunisierung) die zusätzliche Belastung der Kinder durch zu häufige Verwendung von Einzelimpfstoffen.

Nach einem höchstrichterlichen Urteil des Bundesgerichtshofes von 2017 sind Schutzimpfungen eines Kindes „auch dann eine Angelegenheit von *erheblicher Bedeutung für das Kind*, wenn es sich um eine sogenannte Standard- oder Routineimpfung handelt“ (1). Ohne Zweifel gehören Impfungen zu den wichtigsten Präventionsmaßnahmen im ersten Lebensjahr eines Kindes und der Umfang des Impfprogramms mit Mehrfachimpfungen in festgelegten Dosen, deren Anzahl und deren Abstände beruhen auf epidemiologischen, für die Bevölkerung abgestimmten Daten. Eine grundsätzliche Abweichung davon ist nur in seltenen Fällen (z. B. Immundefekte, schwerwiegende Krankheiten) gegeben und individuelle Impfschemata mit zu vielen Injektionen ohne Grund sind ethisch bedenklich. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt seit über 40 Jahren Kombinationsimpfungen und weltweit verhindern diese Impfungen zwei bis drei Millionen Tote pro Jahr aufgrund nationaler Impfprogramme (2).

Impfung mit inaktivierten Impfstoffen (Totimpfstoffe)

Die Impfung mit inaktivierten Impfstoffen erfolgt in einer Grundimmunisierung mit zwei und mehr Impfdosen. Dabei erscheinen die in 32 europäischen Ländern praktizierten Impfschemata (Grundimmunisierung) heterogen, lassen sich aber auf ein 2+1- bzw. 3+1-

Schema zurückführen (3). Aufgrund von Untersuchungen zur Immunogenität von Mehrfachimpfstoffen entwickeln 96–100 % der Kinder einen Monat nach der zweiten Impfung wahrscheinlich seroprotektive Antikörper gegen Diphtherie, Tetanus, Hepatitis B, Poliomyelitis und Pertussis, aber nicht gegen Hämophilus Influenza B (HiB), bei denen nur 91,7 % seroprotektiv wurden (3). Bei diesem 2+1-Schema ist es dringend erforderlich, den Abschluss der Grundimmunisierung vor oder mit dem ersten Lebensjahr abzuschließen, da der Anteil der geschützten Personen vor dieser Impfung auf 79,1 % (z. B. für Diphtherie) abfällt.

In Deutschland wird ein „akzeleriertes“ 3+1-Impfschema empfohlen und praktiziert, bei dem die erste Dosis eines sechsfachen Kombinationsimpfstoffes ab einem Alter von zwei (vollendeten) Lebensmonaten und die dabei nachfolgenden Impfstoffe in monatlichen Abständen verabreicht werden. Die vierte Dosis, eine erste Auffrischimpfung, ist ab dem 11. Lebensmonat angezeigt (4). Der Vorteil dieses Impfplans ist der schnelle Aufbau der Immunität, vor allem für Pertussis. Aufgrund von Daten zur Immunogenität wurde unter Berücksichtigung der epidemiologischen Situation im Jahre 2015 die Impfung gegen invasive Pneumokokkeninfektion in ein 2+1-Schema geändert; dies gilt aber nicht für ehemalige Frühgeborene, bei denen weiterhin das 3+1-Schema auch für die Pneumokokkenimpfung gilt.

Impfung mit abgeschwächten Impfstoffen (Lebendimpfstoffe)

Im Gegensatz zu Totimpfstoffen werden bei Lebendimpfstoffen abgeschwächte, aber funktionstüchtige Viren in sehr geringen Mengen verabreicht, die bei normalem Immunsystem keine Krankheit oder allenfalls vorübergehend sehr milde Symptome verursachen können. Der Vorteil der Lebendimpfung ist oft ein lebenslanger Schutz. Nachteil ist, dass eine Lebendimpfung erst möglich ist, wenn das Kind die Leihantikörper der Mutter aus dem eigenen Körper eliminiert hat (in der Regel im Laufe der ersten sechs Lebensmonate). Die in der Schwangerschaft transplazentar von der Mutter auf das Kind übertragenen IgG-Antikörper können Infektionserreger eliminieren (Nestschutz), aber auch Lebendimpfstoffe. Für die Rotavirusinfektion gibt es keinen Nestschutz und die Impfung gegen das Rotavirus ist als Schluckimpfung schon ab der 6. Lebenswoche möglich.

Gegen Masern werden seit Jahren alle Kinder im Alter von 11 bis 14 Monaten in Kombination mit Mumps und Röteln (MMR-Impfung) geimpft, und in Kombination mit Varizellen seit 2004 mit einer und seit 2009 mit zwei Impfungen im Abstand von mindestens vier Wochen (5). Aufgrund der guten Überwachung möglicher Komplikationen durch Impfungen zeigte sich bei der ersten, aber nicht bei der zweiten Impfung gegen Masern, Mumps, Röteln und Windpocken eine etwas erhöhte Rate an Fieber und vor allem an Fieberkrämpfen bei Kindern, die primär mit dem Vierfach-Kombinationsimpfstoff Masern-Mumps-Röteln-Varizellen (MMRV) geimpft wurden, verglichen mit denen, die zwar simultan gegen Masern-Mumps-Röteln, aber gleichzeitig an einer anderen Stelle mit einem monovalenten Varizellen-Impfstoff geimpft wurden. Deswegen empfahl das Robert Koch-Institut (6) und der Gemeinsame Bundesausschuss im Jahre 2011, die erste Impfung gegen Masern, Mumps und Röteln als Dreifach-Impfung an einem separaten Ort zu impfen und an einem anderen Ort gegen Varizellen mit einem monovalenten Impfstoff.

Die zweite MMRV-Impfung dient nicht der Boosterung, sondern ermöglicht den Impfvorgängern den Aufbau eines wirksamen Impfschutzes. Ein wirksamer Impfschutz gegen Masern ist bei Kleinkindern besonders wichtig, da die fatale Komplikation einer Maserninfektion, die subakute sklerosierende Panencephalitis (SSPE) in dieser Altersgruppe viel häufiger vorkommt als früher angenommen (7).

Die Varizellenimpfung ist nicht mit der Masernimpfung vergleichbar, da die Maserninfektion bezüglich des Risikos einer Schädigung oder gar des Todes gefährlicher ist als die Varizelleninfektion. Trotzdem ist die Varizelleninfektion gefährlich, wenn die Immunabwehr gestört ist, und vor allem, wenn durch Tumorthherapie oder Therapie von immunologischen Krankheiten und Allergien die Immunabwehr unterdrückt wird. Deswegen, aber auch weil Deutschland eines der ersten Länder in Europa war, das eine generelle Empfehlung zu einer flächendeckenden Impfung gegen Varizellen bei Kindern eingeführt hat, gibt es immer noch Diskussionen um die generelle Impfempfehlung. Die Wirksamkeit der Impfung ist bewiesen und bei einer hohen Impfquote wird sich die generelle Varizellenimpfung sehr positiv entwickeln (8). Durch die Einführung der Varizellenimpfung zeigte sich ein Rückgang an Varizellenkomplikationen um 93 % (von 142 Fällen im ersten auf 10 im sechsten Beobachtungsjahr) (8).

Meldesystem für Impfkomplicationen durch das Infektionsschutzgesetz

Mögliche Impfkomplicationen, die über eine normale Impfreaktion hinausgehen (normal sind Rötung, Schwellung und Schmerzen an der Impfstelle, kurzfristiges Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen) müssen nach dem Infektionsschutzgesetz verpflichtend und namentlich gemeldet werden („adverse events following immunization“, AEFI). Hier ist der Arzt zur Meldung gesetzlich verpflichtet, anders als bei der Meldung eines Verdachts auf unerwünschte Arzneimittelwirkung. Deswegen kann das Paul-Ehrlich-Institut jedes Jahr die gemeldeten Impfnebenwirkungen bzw. -komplikationen bewerten und veröffentlichen. Im Jahre 2015 erhielt das Paul-Ehrlich-Institut insgesamt 3919 Einzelmeldungen über Verdachtsfälle von Impfkomplicationen (9). Nur bei einem Drittel der schwerwiegenden Komplicationen konnte ein kausaler Zusammenhang zwischen Impfung und der beobachteten Symptomatik nachgewiesen werden. Bei 18 Fällen (0,5 %) wurde ein tödlicher Ausgang berichtet (darunter 11 Kinder im Alter von zwei Monaten bis 16 Jahre), bei dem in keinem Fall ein sicherer Zusammenhang mit der Impfung nachgewiesen werden konnte. Bei 58 (1,5 %) wurde ein bleibender Schaden gemeldet. Insgesamt wurden 18 bekannte und extrem seltene Impfschäden anerkannt, wie Abszesse, Narkolepsie nach Grippe bzw. FSME-Impfung, Invagination nach Rotavirusimpfung. Es konnte kein neues Risikosignal für die in Deutschland angewandten Impfstoffe gefunden werden. Insgesamt zeigt das Überwachungssystem für Impfkomplicationen bei Millionen Impfungen pro Jahr ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis.

Belastung der Säuglinge durch die Impfung

Immer wieder werden Eltern verunsichert, dass die Verabreichung der Mehrfachimpfstoffe für die Säuglinge und Kleinkinder (Sechsfachimpfung plus Impfung gegen Pneumokokken, Meningokokken und die Masern-Mumps-Röteln-Varizellen-Impfung) zu belastend seien,

und das Immunsystem „überlastet“ wird, da es noch nicht ausgereift ist (sogenannte individuelle Impfschemata). Während der Schwangerschaft ist das kindliche Immunsystem physiologischerweise herunterreguliert, da es die Mutter nicht als fremd bekämpfen darf. Aber nach der Geburt tritt das Neugeborene mit einer Vielzahl von Fremdstoffen in Kontakt und muss, um sich schnell zu schützen, rasch sein eigenes Abwehrsystem aufbauen. Für ein Neugeborenes ist z. B. die Kreislaufumstellung unmittelbar nach Geburt auch keine unzumutbare Belastung, weil das System noch nicht ausgereift ist, sondern eine biologische Notwendigkeit. Gerade kleine Säuglinge und vor allem auch Frühgeborene profitieren von frühzeitigem Schutz durch spezifische Antikörper infolge von Kombinationsimpfungen (Aufbau einer antigenspezifischen Immunität). Für eine Überlastung des kindlichen Immunsystems durch die in Deutschland praktizierten Impfungen gibt es keine wissenschaftlich begründete Basis.

Alternative Impfstrategien oder individuelle Impfpläne entbehren in der Regel einer wissenschaftlichen Erkenntnis; sie beruhen auf der irrigen Meinung, dass das kindliche Immunsystem langsam reift, nicht überfordert werden darf und Impfungen beliebig vorgenommen werden können. Sie beachten nicht die epidemiologische Situation und den notwendigen Aufbau einer wirksamen Herdenimmunität in der Bevölkerung. Sicher sind Impfungen nicht verträglicher, wenn sie erst ab dem Laufalter empfohlen werden.

Jede Impfung ist auch bezüglich der Wirksamkeit und des Ziels unterschiedlich. Impfungen betreffen nicht nur den individuellen Schutz (v. a. Tetanus, Diphtherie), sondern es wird eine kollektive Immunität (Herdenimmunität) in der Gesamtbevölkerung aufgebaut, die dazu führt, dass sich die Erreger in der Bevölkerung nicht weiter ausbreiten. Deshalb müssen Impfprogramme nicht nur national, sondern auch international abgestimmt sein. Dies betrifft nicht nur das Ziel, eine impfpräventable Krankheit auszurotten, wie das bei der Pockenkrankheit erfolgreich war und bei den Masern angestrebt wird. Durch die Herdenimmunität werden auch nicht geimpfte Personen wie Säuglinge oder immundefiziente Patienten vor diesen Krankheiten geschützt, obwohl sie selbst dagegen (noch) nicht immun sind. Auch Impfkritiker oder -gegner sowie ihre Kinder und Familien profitieren von der Herdenimmunität.

Jede intramuskuläre oder subkutane Injektion ist für ein Kleinkind eine Belastung. In der Routine erhalten Säuglinge und Kleinkinder zur Grundimmunisierung bis zum 15. Lebensmonat insgesamt 36 Einzelimpfungen (inklusive Meningokokkenimpfung 28 Totimpfstoffe und 8 Lebendimpfstoffe). Durch die Kombinationsimpfstoffe liegt die Zahl der tatsächlichen Injektionen bei 8 bzw. 9, wenn der Vierfachimpfstoff gegen Masern, Mumps, Röteln und Windpocken nur einmal verwendet wird. Bei individuellen Impfschemata unter Verwendung von mehreren Einzelimpfstoffen steigt die Zahl der Injektionen weit über 10, manchmal bis zu 20 Injektionen – eine Belastung, die ethisch schwer zu begründen ist.

Fazit für die Praxis

Kombinationsimpfungen in der von der STIKO empfohlenen Sequenz tragen in hohem Maß zur Prävention von schwerwiegenden Krankheiten bei. Je seltener die Krankheiten geworden sind, umso geringer ist unser Bewusstsein für deren Gefährlichkeit und für die Notwendigkeit der Bekämpfung. Aus Unkenntnis der Schwere der Krankheit und der Wirkung und Wirksamkeit der Impfung für die Gesamtbevölkerung plädieren leider einige Kolleginnen und Kollegen für individuelle Impfentscheidungen und generieren damit Probleme, die unser Gesundheitssystem im Prinzip gelöst hat.

Wenn Eltern die Impfung ihres Kindes verweigern, zeigt sich ein ethischer Konflikt zwischen dem besten Interesse für das Kind und der Autonomie der Interessen

der Eltern. Inwiefern der Staat bzw. seine Behörden den Willen der Eltern übergehen sollten, um Kinder zu schützen bzw. ihnen das Recht auf einen Impfschutz zukommen zu lassen, ist schwierig zu bewerten. Durch die hohe, aber nicht ausreichende Herdenimmunität sind die Kinder in Deutschland partiell geschützt und es ist schwierig, das Ausmaß der Gefährdung eines Kindes bei Verweigerung der Impfung durch die Eltern zu beziffern.

Problematisch ist auch die fehlende Wissenschaftlichkeit und damit Ehrlichkeit der Ärztinnen und Ärzte, die Eltern von Impfungen aktiv abraten oder Impfungen ohne wissenschaftliche Basis „individualisieren“ und damit einer Beliebigkeit aussetzen.

Literatur

- 1 Bundesgerichtshof Urteil vom 3. Mai 2017 (Az: XII ZB 157/16): http://juris.bundesgerichtshof.de/cgi-bin/recht_sprechung/document.py?Gericht=bgh&Art=en&nr=78386&pos=0&anz=1. Letzter Zugriff: 9. Juli 2017.
- 2 Center for Disease Control and Prevention (CDC): Vaccine preventable deaths and the global immunization vision and strategy, 2006-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55: 511-515.
- 3 Heininger U. Impfungen im ersten Lebensjahr. *Monatsschr Kinderheilkd* 2017; 165: 308-315.
- 4 Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut 2016/2017. *Epidemiol Bull* 2016; 34: 301-340.
- 5 Siedler A, Hecht J, Rieck T et al.: Die Varizellenimpfung in Deutschland: Eine Zwischenbilanz mit Blick auf die Masern-Mumps-Röteln-(MMR-)Impfung, *Bundesgesundheitsbl* 2013; 56: 1313-1320.
- 6 Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut: Zur Kombinationsimpfung gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen (MMRV), *Epidemiol Bull* 2011; 38: 352-353.
- 7 Spackova M, Muehlen M, Siedler A: Complications of varicella after implementation of routine childhood varicella vaccination in Germany. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 884-886.
- 8 Wendorf KA, Winter K, Zipprich J et al.: Subacute Sclerosing Panencephalitis: the devastating measles complication that might be more common than previously estimated. *Clin Infect Dis*. 2017; 65: 226-232.
- 9 Mentzer D, Oberle D, Keller-Stanislawski B: Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2015. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 2017; 1: 17-25.

Interessenkonflikte

Für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien oder anderen Forschungsvorhaben erhielt die Klinik von W. Rascher Zuwendungen auf ein Drittmittelkonto von Pfizer Vaccines Research, Alexion Pharmac. Inc., USA, Vertex Pharmaceuticals, USA, Novartis und Shire.

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang Rascher, Erlangen
wolfgang.rascher@uk-erlangen.de

Fraglicher antiproliferativer Effekt von Methadon in der Tumortherapie

Zusammenfassung

Der antiproliferative Effekt von Methadon in der Tumortherapie wird derzeit in den Laien- und Fachmedien in Deutschland kontrovers diskutiert. Dieser Artikel gibt eine Übersicht über die in Deutschland verfügbaren Arzneimittel mit Methadon und Levomethadon und ihre zugelassenen Indikationen und fasst die Stellungnahmen der relevanten medizinischen Fachgesellschaften zum Einsatz von Methadon in der Tumortherapie zusammen.

Abstract

Currently, anti-proliferative effects of methadone in the treatment of cancer have been controversially discussed in the lay press as well as in medical publications in Germany. This article displays the approved medicine products containing methadone or levomethadone in Germany and their licensed indications, and summarises the statements of the relevant scientific medical associations in regard to methadone use in cancer therapy.

Dicheva, S.
Stammschulte, T.
Radbruch, L.

Ein möglicherweise antiproliferativer Effekt von Methadon in der Tumortherapie wird derzeit in den Laien- und Fachmedien kontrovers diskutiert (1;2). Hierzu liegen bis dato keine Daten aus klinischen Studien vor. Dieser Artikel gibt eine Übersicht über den derzeitigen Diskussionsstand und über die in Deutschland verfügbaren Arzneimittel mit Methadon und Levomethadon und ihre zugelassenen Indikationen

Stellungnahmen zum fraglichen antiproliferativen Effekt von Methadon in der Tumortherapie

- Die Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft (NOA) und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) hatten bereits 2015 in einer gemeinsamen Stellungnahme auf die unzureichende Datenbasis und die möglichen Risiken unkontrollierter Off-Label-Anwendungen von Methadon zur Tumortherapie hingewiesen (http://www.dgn.org/images/red_pressemitteilungen/2015/150326_Stellungnahme_NOA_DGN_Methadon_bei_Glioblastom_final.pdf) (3).
- Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) warnt in einer aktuellen Stellungnahme vor dem unkritischen Off-Label-Use von Methadon zur Behandlung von Tumoren, der möglicherweise ein Risiko für erhöhte Sterblichkeit bergen könnte (2). Sie kommt zu dem Schluss, dass „auf der Basis der bisher vorliegenden Daten zur Wirksamkeit und des möglichen Risikos einer erhöhten Sterblichkeit eine unkritische Off-Label-Anwendung von Methadon nicht gerechtfertigt“ ist (https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/DGHO_Stellungnahme_Methadon%2020170426_.pdf) (2).
- Aus Sicht der Deutschen Schmerzgesellschaft sollte Methadon nicht zur Tumortherapie eingesetzt werden, da die derzeit vorliegenden Daten aus Labor- und Tierversuchen sowie einer Studie mit 27 Krebspatienten nicht ausreichen, um eine Behandlung zu

rechtfertigen. Der Einsatz von Methadon in der Schmerztherapie bei Krebserkrankten wird dagegen als etabliert bezeichnet (<https://idw-online.de/de/news678388>) (4).

- Auch die Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin rät vom Einsatz von Methadon zur Tumorthherapie ab und weist darauf hin, dass bei Methadon zwischen Schmerz- und Tumorthherapie klar zu trennen ist. Weiterhin wird vor der Gefahr von Überdosierungen beim Einsatz von Methadon durch Unerfahrene gewarnt, die potenziell tödlich sein können, und auf die ausgeprägten interindividuellen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Unterschiede und auf das damit verbundene erhöhte Risiko für Nebenwirkungen im Vergleich mit anderen Opioiden hingewiesen. Bezüglich der Behandlung von Tumorschmerzen wird der Stellenwert von D,L-Methadon (Racemat) als unbestritten bezeichnet. Es wird aber auch betont, dass in Deutschland nur Fertigarzneimittel mit Levomethadon dafür zugelassen sind (https://www.dgpalliativmedizin.de/images/20170705_DGP_Stellungnahme_Methadon.pdf) (5).
- Das arznei-telegramm (a-t) verweist in seiner Bewertung des Einsatzes von Methadon auf die widersprüchliche Studienlage. Hinsichtlich des Einsatzes in der Tumorthherapie (antiproliferative Wirkung) wird die Datenlage als völlig unzureichend eingestuft und vom Off-Label-Use von Methadon in dieser Indikation explizit abgeraten. Für die Behandlung von Schmerzen wird auf eine retrospektive Untersuchung zur Opioidrotation auf Methadon oder andere Opiode bei Krebspatienten hingewiesen, die einen lebensverlängernden Effekt von Methadon im Vergleich zu anderen Opioiden nicht belegen konnte. In zwei retrospektiven Kohortenstudien konnte eine möglicherweise gesteigerte Mortalität unter Methadon im Vergleich zu retardiertem Morphin bei Patienten mit ausschließlich oder überwiegend nichttumorbedingten Schmerzen nicht abschließend bewertet werden (6).
- Auch der Arzneimittelbrief wies darauf hin, dass prospektive, randomisierte kontrollierte Studien notwendig sind, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Methadon als Wirkverstärker in der Therapie von fortgeschrittenen Tumorerkrankungen zu beurteilen. Die Entscheidung über die Off-label-Anwendung von Methadon soll daher im Einzelfall getroffen werden. Wichtig sei aber, eine Tumorthherapie mit belegter Wirksamkeit nicht abzubrechen und bei der Verordnung von Methadon mögliche Wechselwirkungen, z. B. bei bereits bestehender Opioidtherapie, zu beachten (7).
- Die Kassenärztliche Vereinigung Brandenburg (KVBB) hat sich im Juli 2017 zum Einsatz von Methadon positioniert: *„Methadon ist in Deutschland nur für die Substitutionstherapie zugelassen und somit nicht in anderen Indikationsgebieten zu Lasten der GKV verordnungsfähig. Ein Einsatz in der Tumorthherapie oder als Schmerzmittel ist von der Zulassung nicht gedeckt und Studien zur Wirksamkeit fehlen.“* (8).
- Auch die KV Saarland hat ein Statement dazu veröffentlicht: *„In der Schmerztherapie gibt es zahlreiche Therapeutika, die je nach Beschwerdebild eingesetzt werden können. Im Bereich der Tumorthherapie erachtet das Arzneitelegramm die aktuelle Datenlage als unzureichend. Gegebenenfalls ist hier eine Überweisung zu einem Schmerztherapeuten*

zu erwägen. Sollte der Einsatz von Methadon dennoch in Betracht gezogen werden, so handelt es sich hier um einen off-label-use, der im Hinblick auf mögliche Regressanträge von der Krankenkasse genehmigt werden sollte.“ (9).

Zugelassene Arzneimittel mit Methadon und Levomethadon und ihre Indikationen

Methadon

Methadon ist ein synthetischer Opioidrezeptoragonist. Es ist ein Racemat, dessen zwei spiegelbildliche Enantiomere zu gleichen Anteilen enthalten sind: D-Methadon (Dextromethadon) und L-Methadon (Levomethadon). Die opioide Wirkung von Methadon beruht vorwiegend auf Levomethadon, dessen analgetische Potenz 50-mal größer ist als die von D-Methadon.

Methadon greift relativ selektiv an die μ -Opioidrezeptoren an. Dabei weist Levomethadon eine ca. 30-fach höhere Affinität zu den spezifischen Bindungsstellen als D-Methadon auf. Durch Aktivierung des antinozizeptiven, schmerzhemmenden Systems werden die Schmerzempfindung herabgesetzt und nozizeptive Impulse auf spinaler Ebene unterdrückt. Bei höheren Dosen ist – wie bei Morphin – auch eine Bindung an Opioidrezeptoren des κ -, δ -, und σ -Subtyps möglich. Methadon ist ungefähr zweimal potenter als Morphin. Bei länger vorbehandelten Patienten variiert jedoch das Umrechnungsverhältnis von Morphin auf Methadon, in der klinischen Praxis kommen Umrechnungsfaktoren von 1:1 bis 1:20 (Morphin:Methadon) vor. Die Wirkdauer von oral appliziertem Methadon ist im Vergleich zu der intravenösen Applikation von Opioiden deutlich länger, sie beträgt zwischen 22 und 48 Stunden. Dabei setzt die Wirkung im Vergleich zur intravenösen Applikation verzögert ein, sodass das euphorisierende Potenzial von Methadon geringer ist.

Methadon unterdrückt bei der Behandlung der Opioidabhängigkeit die Entzugssymptome. Die chronische orale Methadon-Applikation ruft abhängig von Dosis und Applikationsdauer eine Toleranz hervor, die zur Blockade der subjektiv als euphorisierend empfundenen Wirkung parenteral applizierter Opioiden führt. Zu den pharmakologischen Wirkungen von Methadon gehören klassische Opioideffekte wie Sedierung, Euphorie, Miosis, Obstipation, Bradykardie, Blutdruckerhöhung, Bronchokonstriktion und Antidiurese (10). Ebenso wurden QT-Verlängerungen mit dem Risiko für Arrhythmien berichtet. Aufgrund der langen und teils recht unterschiedlichen Halbwertszeit besteht die Gefahr von Überdosierungen und Atemdepression.

Im Unterschied zu anderen europäischen Ländern ist Methadon in Deutschland ausschließlich zugelassen zur Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit Erwachsener im Rahmen einer entsprechenden medizinischen, sozialtherapeutischen und psychologischen Versorgung. Zum 01.09.2017 sind in Deutschland fünf verschiedene Präparate verfügbar (Tabelle 1).

Die Verordnung unterliegt der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV). Darin sind für Methadon Höchstmengen von 3600 mg definiert, die ein Arzt im Zeitraum von 30 Tagen für einen Patienten verordnen darf.

Im Unterschied zu Fertigarzneimitteln haben individuelle Rezepturen mit Methadon, die in Apotheken für einzelne Patienten aufgrund einer ärztlichen Verordnung nach § 7 Apo-

Tabelle 1: Fertigarzneimittel mit Methadon (Stand: 01.09.2017, Quelle: Lauer-Taxe)

Fertigarzneimittel (Erstzulassung)	Pharmazeutischer Unternehmer	Zugelassene Indikationen
Methaddict® 5/10/40 mg Tabletten (1999)	Hexal	Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit bei Erwachsenen
Methadon-neuraxpharm® 5/10/40 mg Tabletten (2015)	Neuraxpharm	
Methaliq® 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (2013)	Hexal	
Methasan® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen (2016)	G.L. Pharma	
Misyo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen (2013)*	Alkaloid-Farm	

*nur als Krankenhauspackung verfügbar

theckenbetriebsordnung (ApBetrO) hergestellt werden, keine zugelassenen Indikationen. Das Neue Rezeptur-Formularium (NRF), ein von der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA) herausgegebenes Sammelwerk, in dem u. a. auch standardisierte Rezepturvorschriften erfasst werden, listet nur eine standardisierte Rezepturvorschrift mit Methadon auf: Methadonhydrochlorid-Lösung 5 mg/ml / 10mg/ml (NRF 29.1.). Als Anwendungsgebiet ist dafür die Substitutionsbehandlung bei Opioidabhängigkeit angegeben.

Levomethadon

Levomethadon ist ca. 4-mal potenter als Morphin. Seine analgetische Wirkdauer schwankt wie die von Morphin bei Einmalgabe zwischen 6 und 8 Stunden und steigt bei wiederholter Gabe nach Erreichen des Steady State auf 22 bis 48 Stunden an, was eine tägliche Einmalgabe ermöglicht. Es bestehen breite interindividuelle Unterschiede in der Pharmakokinetik. Die terminale Plasmahalbwertszeit variiert zwischen 14 und 55 Stunden, zusätzlich verlängert bei Langzeiteinnahme, im höheren Alter sowie bei chronischen Lebererkrankungen (11).

Levomethadon wird europaweit ausschließlich in Deutschland angewendet und ist zugelassen bei starken Schmerzen sowie zur Substitutionsbehandlung bei Opioidabhängigkeit

Tabelle 2: Fertigarzneimittel mit Levomethadon (Stand: 01.09.2017, Quelle: Lauer-Taxe)

Fertigarzneimittel (Erstzulassung)	Pharmazeutischer Unternehmer	Zugelassene Indikationen
Levomethadon Hexal® 5 mg Tabletten (2016)	Hexal	starke Schmerzen bei Erwachsenen
L-Poladdict® 5 mg/20 mg/30 mg Tabletten (2016)	Hexal	Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit bei Erwachsenen
L-Polaflux® 5 mg/ml Lösung zum Einnehmen (2015)	Hexal	Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit bei Erwachsenen
L-Polamidon® 2,5 mg/5mg Injektionslösung (2003)	Sanofi-Aventis	starke Schmerzen
L-Polamidon® 5 mg/20 mg Tabletten (2013)	Sanofi-Aventis	Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit bei Erwachsenen
L-Polamidon® Lösung zur Substitution (2001)	Sanofi-Aventis	Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit bei Erwachsenen, Überbrückungssubstitution*
L-Polamidon® Tropfen (2003)	Sanofi-Aventis	starke Schmerzen

*z. B. bei Krankenhausaufenthalten, wie in der BtMVV und den Leitlinien der BÄK vorgesehen

(Tabelle 2) (12). In der S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ wird ausschließlich Levomethadon als Stufe-III-Opioid der ersten oder späteren Wahl bei Patienten mit mittleren bis starken Tumorschmerzen empfohlen, die Empfehlung ist aber auf den Einsatz durch erfahrene Ärzte beschränkt (13).

In der BtMVV Höchstmengen ist für Levomethadon die Höchstmenge von 1800 mg definiert, die ein Arzt innerhalb von 30 Tagen einem Patienten verordnen darf.

Auch bei Levomethadon können individuelle Rezepturen verordnet werden, z. B. Levomethadonhydrochlorid-Lösung 2,5 mg/ml (NRF 29.4.), die laut der Angabe des Anwendungsgebiets in der standardisierten Rezepturvorschrift zur Substitutionsbehandlung bei Opioidabhängigkeit im Rahmen der Take-Home-Verordnung verwendet wird, wenn eine Verdickung der Lösung erforderlich ist, um eine missbräuchliche parenterale Gabe zu verhindern.

D-Methadon

In Deutschland sind keine Fertigarzneimittel mit D-Methadon als arzneilich wirksamen Bestandteil zugelassen. In-vitro-Studien sowie Tiermodellversuche lieferten Hinweise auf mögliche Effekte von D-Methadon über die sogenannte N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDA-Rezeptoren) (14-16). NMDA-Rezeptoren gehören zu den Glutamatrezeptoren. Sie dienen als ligandengesteuerte Ionenkanäle (ionotrope Rezeptoren) der schnellen synaptischen Übertragung. NMDA-Rezeptoren spielen eine wichtige Rolle bei Prozessen im ZNS, z. B. bei der Bildung von Gedächtnisinhalten über die sogenannte „Long Term Potentiation“, bei der Regulation der neuronalen Degeneration und beim Schutz gegen Exzitotoxizität. Des Weiteren gibt es Hinweise, dass NMDA-Rezeptoren auch an der Verarbeitung der nozizeptiven Informationen beteiligt sind (16). Durch den NMDA-Rezeptor-Antagonismus könnte D-Methadon einer Morphin-Toleranzentwicklung entgegenwirken. Daraus soll sich z. B. die Anwendung von D-Methadon bei morphintoleranten Schmerzpatienten ableiten, um die Wirkung opioidhaltiger Schmerzmittel zu verstärken (15).

Nebenwirkungen bei Off-Label-Use unbedingt melden

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

Fazit für die Praxis

Der Einsatz von Methadon zur Tumorthherapie vor dem Hintergrund einer fraglichen antiproliferativen Wirkung wird wegen unzureichender Datenbasis von den relevanten medizinischen Fachgesellschaften abgelehnt.

Methadon ist in Deutschland zur Substitutionsbehandlung bei Opioidabhängigkeit zugelassen, das analgetisch potentere Levomethadon darüber hinaus auch bei starken Schmerzen.

Literatur

- 1 Hübner J, Hartmann M, Wedding U et al.: Methadon in der Onkologie: „Strohhalmfunktion“ ohne Evidenz. Dtsch Arztebl International 2017; 114: 1530-1535.
- 2 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Stellungnahme der DGHO. Methadon bei Krebspatienten: Zweifel an Wirksamkeit und Sicherheit: https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/DGHO_Stellungnahme_Methadon%2020170426_.pdf (letzter Zugriff: 31. August 2017). Berlin, 26. April 2017.
- 3 Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft (NOA) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN): Gliomtherapie mit Methadon: bisher nur experimentell getestet – Wirkung beim Menschen völlig unklar: http://www.dgn.org/images/red PRESSEMITEILUNGEN/2015/150326_Stellungnahme_NOA_DGN_Methadon_bei_Glioblastom_final.pdf (letzter Zugriff: 30. August 2017). Berlin, 26. März 2015.
- 4 Deutsche Schmerzgesellschaft e. V.: Deutsche Schmerzgesellschaft: Methadon ist kein Krebsheilmittel – keine falschen Hoffnungen wecken: <https://idw-online.de/de/news678388> (letzter Zugriff: 30. August 2017). Berlin, 2017.
- 5 Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP): Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin zum Einsatz von D,L-Methadon zur Tumorthherapie: https://www.dgpalliativmedizin.de/images/20170705_DGP_Stellungnahme_Methadon.pdf (letzter Zugriff: 30. August 2017). Berlin, 2017.
- 6 Im Blickpunkt: Methadon gegen Krebs? arznei-telegramm 2016; 48: 49-50.
- 7 Methadon in der Therapie fortgeschrittener Tumorerkrankungen. Arzneimittelbrief 2017; 51.
- 8 <https://www.kvbb.de/praxis/verordnungen/ansicht-news/article/methadon-gegen-krebs-und-gegen-schmerz/156/archive/2017/>. Letzter Zugriff: 30. August 2017.
- 9 <https://www.kvsaarland.de/-/einsatz-von-methadon-in-der-tumor-und-schmerztherapie?inheritRedirect=true>. Letzter Zugriff: 30. August 2017.
- 10 Starke Opiode. In: Rémi C, Bausewein C, Twycross R, Wilcock A, Howard P (Hrsg.). Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin. 2. Aufl.; München: Urban & Fischer, 2015; 492-592.
- 11 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Fachinformation "L-Polamidon Injektionslösung 2,5 mg/5mg[®]". Stand: August 2014.
- 12 Michel D, Möcker R, Oltmann K: Methadon gegen Schmerzen: Zum Stellenwert von DL-Methadon und Levomethadon in der Palliativmedizin. Deutsche Apotheker Zeitung 2017: 46-54.
- 13 Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP): S3-Leitlinie. Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heil baren Krebserkrankung: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OLL_S3_Palliativmedizin_2015-07.pdf (letzter Zugriff: 30. August 2017). AWMF 2015.
- 14 Holtman JR, Jr., Wala EP: Characterization of the antinociceptive and pronociceptive effects of methadone in rats. Anesthesiology 2007; 106: 563-571.
- 15 Schoofs N, Riemer T, Bald LK et al.: [Methadone and levomethadone - dosage and side effects]. Psychiatr Prax 2014; 41: 82-87.
- 16 Gorman AL, Elliott KJ, Inturrisi CE: The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. Neuroscience letters 1997; 223: 5-8.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von S. Dicheva und T. Stammschulte verneint.

L. Radbruch erhielt 2014 von der AOK ein Honorar für Patientenberatung nach Krebs. Er ist Präsident der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin.

Dr. P.H. Stanislava Dicheva, Berlin
stanislava.dicheva@akdae.de

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

Prof. Dr. med. Lukas Radbruch, Bonn
Lukas.Radbruch@malteser.org

Fallberichte

Laktat- und Ketoazidose unter Therapie mit Metformin und Dapagliflozin

Zusammenfassung

Fallbericht über eine 65-jährige Patientin mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer kombinierten Behandlung mit Metformin und Dapagliflozin eine Laktat- und Ketoazidose erlitt und verstarb.

Köberle, U.

Daul, A.

Abstract

Case report of a 65 year old female patient with diabetes mellitus type 2 who suffered fatal lactic acidosis under therapy with metformin and dapagliflozin.

Metformin ist zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde. Es kann bei Erwachsenen in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antidiabetika (einschließlich Insulin) angewendet werden. Bei Kindern ab 10 Jahren und Jugendlichen kann Metformin als Monotherapie oder in Kombination mit Insulin angewendet werden (1). Metformin gilt als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (2). Es wirkt blutzuckersenkend über eine Verbesserung der peripheren Glukoseutilisation sowie eine Senkung der hepatischen Glukoneogenese und Glykogenolyse. Ferner verzögert es die intestinale Glukoseresorption (1).

Dapagliflozin ist ein selektiver und reversibler Inhibitor des Natrium-Glukose-Cotransporters SGLT-2 in der Niere. Es entfaltet seine blutzuckersenkende Wirkung über eine Blockade der Glukose-Rückresorption in der Niere. Durch diesen Mechanismus kommt es zu einer vermehrten Ausscheidung von Glukose mit dem Urin. Folge kann neben Glukosurie auch Polyurie sein, die zur Hämokonzentration mit Anstieg des Hämatokrits um im Mittel 2,3 % führt (3;4). Dapagliflozin als Monopräparat ist in Deutschland seit 2012 und in fixer Kombination mit Metformin seit 2014 verfügbar. Es ist zugelassen zur Behandlung Erwachsener mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren. Es kann angewendet werden in Monotherapie bei Unverträglichkeit von Metformin sowie in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (einschließlich Insulin), wenn diese Arzneimittel den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (3;4).

Der AkdÄ wurde der Fall einer 65-jährigen Patientin mit Diabetes mellitus Typ 2 berichtet, die unter einer kombinierten Behandlung mit Metformin und Dapagliflozin eine Laktat- und Ketoazidose erlitt. Die Patientin wurde mit Insulin (Insulin glargin 26 IE s.c. pro Tag, Insulin lispro nach Blutzucker) sowie seit fünf Monaten mit Metformin 2000 mg/d und seit gut zwei Monaten mit Dapagliflozin 10 mg/d behandelt. Seit Einnahme von Dapa-

gliflozin habe sie häufig Wasser lassen müssen. An weiteren Vorerkrankungen bestanden eine arterielle Hypertonie und eine Hyperlipidämie. Das Serum-Kreatinin acht Monate vor Aufnahme betrug 0,88 mg/dl, entsprechend einer eGFR von 65 ml/min/1,73 m² (MDRD-Formel). Angaben zu einer Proteinurie/Albuminurie liegen nicht vor. Als Komedikation nahm sie Candesartan, Bisoprolol und Amlodipin ein.

Die Patientin wurde in somnolentem Zustand in die Notaufnahme gebracht, nachdem sie bereits seit dem Vortag unter abdominellen Beschwerden und Übelkeit gelitten hatte. Bei Aufnahme war die Patientin exsikiert und es bestand eine Kussmaul-Atmung. Die Harnproduktion in den ersten zwölf Stunden nach Aufnahme schwankte zwischen 100 und 300 ml/h. Im Labor bestand eine ausgeprägte Azidose (pH 6,78) mit einer Blutlaktatkonzentration von 6,4 mmol/l (im Verlauf maximal 9,4; Referenzbereich: 0,5–2,2). Der Blutzucker betrug 406 mg/dl, das Serumkreatinin 1,67 mg/dl. Im Urin waren Glukose und Ketonkörper nachweisbar. Ferner bestand bei Aufnahme eine Leukozytose (21,1 Tsd/ μ l). Es ist anzunehmen, dass es bei somnolenter Bewusstseinslage bereits vor der stationären Aufnahme zu einer verminderten Flüssigkeitsaufnahme und bei Glukosurie und Polyurie zu einem prärenalen akuten Nierenversagen gekommen war. Hinweise auf kardiogenen Schock, Darmischämie, Sepsis, Hypoxämie und Leberversagen als Ursache der Azidose gab es nicht. Es wurde die Diagnose einer Metformin-induzierten Laktatazidose gestellt und die Patientin auf die Intensivstation aufgenommen. Ein Metforminspiegel wurde nicht bestimmt.

Therapeutisch wurde Volumen substituiert, Katecholamine sowie Bicarbonat und im Verlauf Trometamol verabreicht. Es erfolgten Dialyse sowie später eine kontinuierliche Hämofiltration. Bei respiratorischer Erschöpfung musste die Patientin schließlich intubiert werden. Trotz der intensivmedizinischen Bemühungen gelang keine anhaltende Stabilisierung des Zustands der Patientin. Sie verstarb etwa 44 Stunden nach Aufnahme.

Laktatazidose wird als sehr seltene Nebenwirkung in der Fachinformation von Metformin genannt (1). Ein Risikofaktor ist eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion (1;5;6). Im Rahmen eines akuten Nierenversagens kann eine Metformin-assoziierte Laktatazidose auch bei normaler therapeutischer Dosierung (unterhalb der maximal empfohlenen Tagesdosis), Jahre nach Beginn der Behandlung und bei Patienten ohne vorbestehende Kontraindikationen auftreten. Häufig bestehen in den Tagen vor stationärer Aufnahme Prodromalsymptome, typischerweise gastrointestinale Beschwerden (5). Der Mechanismus der Metformin-assoziierten Laktatazidose ist nur teilweise geklärt. Nach Cohen und Woods (7) werden Laktatazidosen differenziert in den Typ A und den Typ B, wobei die Laktatazidose vom Typ A Folge einer Gewebshypoxie ist, z. B. beim Schock, bei respiratorischer Insuffizienz oder bei einer mesenterialen Ischämie. Beim Typ B kommt es bei ausreichendem Sauerstoffangebot zur Laktatazidose als Folge einer Überproduktion und/oder eines gestörten Abbaus von Laktat. So können Arzneimittel, die die oxidative Phosphorylierung vermindern, eine Laktatazidose induzieren (6). Es gibt Hinweise, dass eine Kumulation von Metformin durch Hemmung der mitochondrialen Atmungskette zur Entstehung einer Laktatazidose vom Typ B führt (5;8). In der Literatur wird die Metformin-induzierte Laktatazidose intensiv und kontrovers diskutiert (9-12). Die Untersuchung der Inzidenz unterliegt dabei verschiedenen methodischen Problemen, was die widersprüchliche Da-

tenlage erklären könnte. So liegt z. B. häufig kein Metforminspiegel vor, der jedoch für die definitionsgemäße Diagnose der Metformin-assoziierten Laktatazidose zu fordern ist (11). Bei Auftreten einer Laktatazidose im Zusammenhang mit Metformin sollte daher der Metforminspiegel bestimmt werden. Zwar sind die Ergebnisse in der Regel erst nach Tagen verfügbar und somit nicht für die Akutbehandlung hilfreich. Sie sind aber im Hinblick auf die Beurteilung der Pathogenese und der Ursache der Laktatazidose wichtig. Auch im vorliegenden Fall ist nicht sicher zu beurteilen, welche Bedeutung Metformin für die Entstehung der Laktatazidose hatte, weil zum Zeitpunkt der Laktatazidose die Metforminkonzentration nicht bestimmt wurde.

Für Dapagliflozin (Monotherapie) finden sich weder in der Fachinformation (3) noch in der Literatur Hinweise auf das Risiko einer Laktatazidose. Beschrieben wurden allerdings inzwischen einige Fälle von Ketoazidose bei normoglykämischen oder nur leicht erhöhten Blutzuckerwerten im Zusammenhang mit SGLT-2-Inhibitoren, insbesondere in den ersten beiden Behandlungsmonaten, aber auch später (13-19). In der Fachinformation wird diabetische Ketoazidose als seltene Nebenwirkung ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) von Dapagliflozin genannt (3;4). Bei Symptomen einer Ketoazidose (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, starker Durst, Atembeschwerden, Verwirrtheit, ungewöhnliche Müdigkeit, Schläfrigkeit) soll die Behandlung unterbrochen werden und eine Diagnostik erfolgen (14). In der Fachinformation des Kombinationspräparates mit Metformin wird auf Laktatazidose als Nebenwirkung von Metformin und das Risiko des Volumensmangels durch Dapagliflozin hingewiesen (4).

In der Datenbank des deutschen Spontanmeldesystems finden sich über 2200 Fallmeldungen zu Metformin. Am häufigsten wurde Laktatazidose gemeldet, gefolgt von Hypoglykämie, Diarrhoe und Übelkeit. Auf Laktatazidose und verwandte Krankheitsbilder (Recherche nach Laktatazidose als Standardized MedDRA Query, SMQ) beziehen sich etwa 390 Berichte. Zu Dapagliflozin liegen etwa 320 Fallberichte vor. Am häufigsten wurden Ketoazidose, Harnwegsinfektion und Balanoposthitis berichtet. Über Laktatazidose und verwandte Krankheitsbilder (SMQ) wurde in 20 Fällen berichtet (20).

Im vorliegenden Fall bestanden bei Aufnahme keine Hinweise auf eine systemische oder lokale Hypoxie. Eine Laktatazidose vom Typ A ist somit unwahrscheinlich. Da kein Spiegel bestimmt wurde, kann ein Thiaminmangel als Ursache für eine Laktatazidose vom Typ B nicht ausgeschlossen werden. Ein solcher erscheint jedoch wenig wahrscheinlich angesichts der vorliegenden anamnestischen Angaben (keine Fehlernährung, kein Hinweis auf erhöhten Alkoholkonsum). Die Entwicklung eines akuten Nierenversagens scheint die entscheidende Rolle gespielt zu haben: Bereits vorbestehend war eine milde Einschränkung der Nierenfunktion bekannt. Bei schwerer Niereninsuffizienz (eGFR von < 30 ml/min/1,73 m²) ist die Anwendung von Metformin kontraindiziert (1). Es kann spekuliert werden, dass sich im vorliegenden Fall die GFR bereits unter der zeitgleich mit Metformin eingeleiteten Komedikation mit Candesartan verschlechtert hatte. Schließlich wurde zwei Monate vor Aufnahme eine Behandlung mit Dapagliflozin begonnen, die offenbar zu Polyurie und möglicherweise auch zu einer bereits länger bestehender Exsikkose geführt hat. Es ist denkbar, dass sich hierunter das akute Nierenversagen entwickelt hat, welches dann zu einer Kumulation von Metformin mit konsekutiver Laktatazidose geführt hat. Dieser potenzielle Mechanismus der Kombination aus SGLT-2-Inhibitor und Metformin bereitet

umso mehr Sorge, da die Kombination aus Metformin und Dapagliflozin zunehmend verwendet wird und auch als fixe Kombination verfügbar ist (4;21).

Fazit für die Praxis

Während das Risiko der Laktatazidose unter Metformin bekannt ist, gibt es bislang keine eindeutigen Hinweise darauf, dass auch Dapagliflozin eine Laktatazidose verursachen kann. Allerdings liegen Berichte über Ketoazidosen im Zusammenhang mit SGLT-2-Inhibitoren vor. Eine Polyurie, vermittelt durch SGLT-2-Inhibitoren, mit nachfolgendem prärenalem Nierenversagen könnte das Auftreten einer Metformin-assoziierten Laktatazidose begünstigen. Bei jeder schweren Erkrankung und/oder wenn die Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme stark eingeschränkt ist, sollte Metformin in jeglicher Form

nicht mehr eingenommen werden. In diesen Fällen sollte auch die Möglichkeit eines prärenalen Nierenversagens durch osmotische Diurese durch einen SGLT-2-Inhibitor beachtet werden. Möglicherweise potenziert die gemeinsame Einnahme von Metformin und SGLT-2-Inhibitoren das Risiko für das Auftreten einer gemischten metabolischen Laktat- und Ketoazidose. Verdachtsfälle von Nebenwirkungen sollten der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gemeldet werden (<http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/index.html>).

Literatur

- Merck Serono: Fachinformation "Glucophage 500 mg/ 850 mg/ 1000 mg Filmtabletten". Stand: Januar 2017.
- Nationale Versorgungsleitlinie "Therapie des Typ-2-Diabetes", Langfassung: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001gl_S3_Typ-2-Diabetes-Therapie_2014-11.pdf. 1. Auflage, Version 4; ÄZQ, August 2013. Zuletzt geändert: November 2014.
- Astra Zeneca GmbH: Fachinformation "Forxiga® 5 mg Filmtabletten; Forxiga® 10 mg Filmtabletten". Stand: April 2017.
- AstraZeneca GmbH: Fachinformation "Xigduo® 5 mg/ 850 mg Filmtabletten; Xigduo® 5 mg/1000 mg Filmtabletten". Stand: April 2017.
- Vecchio S, Giampreti A, Petrolini VM et al.: Metformin accumulation: lactic acidosis and high plasmatic metformin levels in a retrospective case series of 66 patients on chronic therapy. *Clin Toxicol (Phila)* 2014; 52: 129-135.
- Daul K, Kribben A, Daul A: [P012] Bedeutung von Metformin als kausaler Faktor einer Metformin-assoziierten Laktatazidose. Konsequenzen für Diagnostik, Therapie und Prävention. *Internist (Berlin)* 2016; 57 (Suppl. 1): S12-13.
- Cohen RD, Woods HF: *Clinical and Biochemical Aspects of Lactic Acidosis*. Oxford, London, Edinburgh, Melbourne: Blackwell Scientific Publications, 1976.
- Protti A, Fortunato F, Monti M et al.: Metformin overdose, but not lactic acidosis per se, inhibits oxygen consumption in pigs. *Crit Care* 2012; 16: R75.
- Renda F, Mura P, Finco G et al.: Metformin-associated lactic acidosis requiring hospitalization. A national 10 year survey and a systematic literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17 Suppl 1: 45-49.
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE: Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; Issue 4: CD002967.
- Kajbaf F, Lalau JD: The criteria for metformin-associated lactic acidosis: the quality of reporting in a large pharmacovigilance database. *Diabet Med* 2013; 30: 345-348.
- van Berlo-van de Laar IR, Vermeij CG, Doorenbos CJ: Metformin associated lactic acidosis: incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measurements. *J Clin Pharm Ther* 2011; 36: 376-382.
- Peters AL, Buschur EO, Buse JB et al.: Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015; 38: 1687-1693.
- AstraZeneca GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Lilly Deutschland GmbH, Janssen-Cilag GmbH: Informationsbrief Risiko einer diabetischen Ketoazidose während der Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren (Invokana® (Canagliflozin), Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin), Forxiga® (Dapagliflozin), Xigduo® (Dapagliflozin/Metformin), Jardiance® (Empagliflozin), Synjardy® (Empagliflozin/Metformin)). Informationsbrief vom 9. Juli 2015.
- Candelario N, Wykretowicz J: The DKA that wasn't: a case of euglycemic diabetic ketoacidosis due to empagliflozin. *Oxf Med Case Reports* 2016; 2016: 144-146.
- Gelaye A, Haidar A, Kassab C et al.: Severe ketoacidosis associated with canagliflozin (Invokana): a safety concern. *Case Rep Crit Care* 2016; 2016: 1656182.
- Bader N, Mirza L: Euglycemic Diabetic Ketoacidosis in a 27 year-old female patient with type-1-Diabetes treated with sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor Canagliflozin. *Pak J Med Sci* 2016; 32: 786-788.
- Burke KR, Schumacher CA, Harpe SE: SGLT2 inhibitors: a systematic review of diabetic ketoacidosis and related risk factors in the primary literature. *Pharmacotherapy* 2017; 37: 187-194.
- Pujara S, Ioachimescu A: Prolonged ketosis in a patient with euglycemic diabetic ketoacidosis secondary to dapagliflozin. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2017; 5: 2324709617710040.
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Datenbank Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/RisikenMelden/uawDB/_node.html. Letzter Zugriff: 23. Juni 2017.
- Freichel M, Mengel K: Antidiabetika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2016; 301-318.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von U. Köberle verneint.

A. Daul erhielt persönliche Honorare für Vorträge von Fresenius Kabi, B. Braun und Roche.

Ursula Köberle, Berlin
ursula.koerberle@akdae.de

Dr. med. Anton Daul, Essen
AEDaul@t-online.de

Epilepsie unter Sofosbuvir und Daclatasvir?

Zusammenfassung

Berichtet wird über einen Grand-mal-Anfall bei einem Patienten unter der Behandlung einer chronischen Hepatitis C mit Sofosbuvir und Daclatasvir.

Prange, H.

Abstract

We report the case of a patient suffering from a grand mal seizure under treatment of a chronic hepatitis c with sofosbuvir and daclatasvir.

Sofosbuvir (Sovaldi®) ist das erste hochwirksame Präparat, welches 2014 zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen eingeführt wurde. Es handelt sich um einen nukleotidischen Polymerase-Inhibitor. Als Prodrug rasch resorbiert, wird es in Leber und Darm stufenweise metabolisiert bis hin zum pharmakologisch wirksamen Uridin-Nukleosidanalogon-Triphosphat. Durch konsekutive Synthesehemmung der RNS abhängigen RNS-Polymerase NS5B des Hepatitis-C-Virus (HCV) wird dessen Replikation verhindert. Sovaldi® wird oral über zwölf Wochen appliziert – in der Regel in Kombination mit einem NS5A-Inhibitor. Dementsprechend gilt die Kombination aus Sofosbuvir und Daclatasvir (Daklinza®) als Standardtherapie bei HCV-Genotyp-3-Infektion (1;2).

Die Angaben zu Nebenwirkungen von Sofosbuvir beruhen auf gepoolten Daten aus fünf klinischen Phase-3-Studien (3). Namentlich bei antiviraler Kombinationstherapie wurden folgende Nebenwirkungen angegeben: Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erschöpfung, Reizbarkeit sowie Bilirubinanstieg. Genannt wurden zudem Depression, Aufmerksamkeitsstörungen, Atembeschwerden, Husten, Bauchbeschwerden, Obstipation, Verdauungsstörungen, Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Muskel- und Muskelschmerzen, Temperaturanstieg, Schwäche sowie Pruritus und Hauttrockenheit. Epileptische Anfälle wie in folgendem Fallbericht wurden nicht erwähnt.

Sofosbuvir wurde 2014, also im Jahr seiner Markteinführung, in 0,63 Mio. DDD verordnet (4).

Kasuistik

Ein 57-jähriger Patient, der wegen Hepatitis-C-Genotyp-3-Infektion im Jahre 2009 mit Peginterferon und Ribavirin behandelt worden war, hatte gemäß elastographischer Untersuchungen im August 2015 eine signifikante Leberfibrose Stadium 3 mit leichter Splenomegalie entwickelt. Aufgrund weiter bestehender Viruslast wurde von Oktober 2015 bis Januar 2016 über zwölf Wochen eine Kombinationstherapie mit Sovaldi® (400 mg/d) und Daklinza® (60 mg/d) durchgeführt. Acht Wochen nach Beendigung der Therapie war die Viruslast unter der Nachweisgrenze, sodass von einer Heilung ausgegangen wurde. Allerdings war in den letzten drei Therapiewochen die Arbeitsfähigkeit des Patienten beeinträchtigt gewesen. Es traten Kopfschmerzen, Schwindel, Gangunsicherheit und Schmerzen im Bewegungsapparat auf. Zwei Tage vor Ende der Therapie fühlte sich der Patient nicht gut. Er rief seine gerade abwesende Frau an und erschien dieser am Telefon

„etwas verwirrt“. Letztere fand ihn dann mit Zungenbiss und Erinnerungslücke für die vorhergehenden Ereignisse im Bett liegend vor. Am folgenden Tag klagte der Patient über starken Muskelkater und Rückenschmerz; der Kreatinkinase-Wert war auf 1500 U/l angestiegen. Wegen dringendem Verdacht auf epileptischen Anfall folgte eine sorgfältige neurologische Diagnostik mit Kopf-MRT, wiederholten EEG-Ableitungen, Laboranalytik sowie EKG und Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule. Die Lumbalpunktion wurde allerdings abgelehnt.

Nach Absetzen von Sofosbuvir und Daclatasvir bildeten sich die oben erwähnten Nebenwirkungen zurück. Weitere epileptische Anfälle wurden nicht mehr berichtet; eine antikonvulsive Therapie hatte man nicht eingeleitet.

Diskussion

Epileptische Anfälle sind als Nebenwirkung in der Fachinfo weder für Sovaldi® noch für Daklinza® (5) genannt. Auch als Komplikation der chronischen Hepatitis C ist Epilepsie nicht bekannt, obwohl bei Patienten mit diesem Leiden zahlreiche ZNS-Komplikationen beobachtet wurden, von enzephalitischen Reaktionen bis zur spastischen Tetraparese oder zum Restless-Legs-Syndrom hin (6). Wir fanden in der Literatur jedoch einen Hinweis auf epileptische Anfälle bei der Kombinationsbehandlung einer Hepatitis C mit Sofosbuvir und Simeprevir (7). In der europäischen Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen (EudraVigilance, <http://www.adrreports.eu/>) sind weitere Berichte über Krampfanfälle sowohl im Zusammenhang mit Sofosbuvir als auch mit Daclatasvir erfasst. Damit ist die Kausalität der epileptischen Anfälle noch nicht bewiesen. Da aber beim hier vorgestellten Krankheitsfall konkurrierende Ursachen wie Alkoholismus, prokonvulsive Begleitmedikation, Schädel-Hirn-Trauma oder Gehirnentzündung in der Vorgeschichte praktisch komplett ausgeschlossen waren, sollte man diese Kasuistik als möglichen Hinweis auf eine sehr seltene Nebenwirkung von Sofosbuvir und/oder Daclatasvir bewerten. Zeichen einer Niereninsuffizienz, die für einen ausgeprägten Anstieg der Plasmaspiegel verantwortlich sein könnte, waren ebenso wenig vorhanden (Plasma-Kreatinin 1,0 mg/l; GFR 79 ml/min) wie eine Begleitmedikation mit einem CYP2A4-Inhibitor.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Fazit für die Praxis

Das Auftreten von gravierenden aber seltenen Nebenwirkungen von Arzneimitteln erst nach Markteinführung ist nicht ungewöhnlich. Die Zulassungsstudien können nicht alle individuellen Besonderheiten der Probanden erfassen, dazu sind sie zahlenmäßig zu klein. Umso

wichtiger ist es, dass Verdachtsfälle bisher nicht bekannter Nebenwirkungen gemeldet werden. Nur auf diese Weise ist eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eines Arzneimittels, wie in diesem Fall Sofosbuvir (und Daclatasvir), möglich.

Literatur

- 1 Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP et al.: All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients hepatitis C virus genotype 3: ALLY-3 phase III study. *Hematology* 2015; 61: 1127-1135.
- 2 Zeuzem S: Therapieoptionen bei Hepatitis C. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 11-21.
- 3 Gilead Sciences GmbH: Fachinformation "Sovaldi® 400 mg Filmtabletten". Stand: Februar 2017. (Zitate 4–7 siehe folgende Seite.)

Prof. Dr. med. Hilmar Prange, Göttingen
hprange@gwdg.de

- 4 Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA: Fachinformation "Daklinza" Filmtabletten". Stand: Februar 2017.
- 5 Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2016.
- 6 Schmidt C: Neurologische Komplikationen bei Hepatitis-C-Erkrankten. Medizinische Dissertation an der Universität Göttingen, 2006.
- 7 Syal G, Heldenbrand SD, Duarte-Rojo A: Seizures as a potential complication of treatment with simeprevir and sofosbuvir. *Am J Ther* 2016; 23 (2): e570-571.

Gasbrand nach Injektion von Arzneimitteln

Zusammenfassung

Fallbericht über eine 37-jährige Patientin, bei der nach der selbständigen intramuskulären Injektion von Epinephrin mittels Autoinjektor (sog. „Notfallpen“) das klinische Bild eines Gasbrandes durch *Clostridium perfringens* auftrat.

Abstract

Case report of a female patient with gas gangrene due to *Clostridium perfringens* after intramuscular injection of epinephrine by autoinjector.

Dicheva, S.
Walter, S.
Handrick, W.
Bauer, M.

Fallbericht

Der AkdÄ wurde der Fall einer 37-jährigen Patientin (Anamnese: Penicillin-Allergie, chronische Urtikaria) berichtet, die sich erstmalig Fastjekt® (INN Epinephrin) bei allergisch bedingter Dyspnoe selbst appliziert hatte. Nach der Injektion entwickelte sich ausgehend von der Injektionsstelle am Oberschenkel das klinische Bild eines Gasbrandes.

Die Applikation erfolgte im Oktober 2016 nach Hautdesinfektion mit einem unbekanntem Mittel in den rechten Oberschenkel. Am gleichen Tag manifestierten sich dort starke, brennende Schmerzen, aufgrund derer die Patientin die Notaufnahme aufsuchte. Bei der Untersuchung war der rechte Unterschenkel deutlich umfangsvermehrt und verhärtet, bei Palpation ließen sich einzelne Bläschen in der Unterhaut ertasten, die auch sonographisch nachweisbar waren.

Nach parenteraler Gabe von Meropenem und Ciprofloxacin (aufgrund der Penicillin-Allergie) erfolgte ein Wunddebridement, bei dem nekrotisches Gewebe vom Oberschenkel und Knie entfernt wurde. Das postoperative CT zeigte einen ausgedehnten Weichteildefekt mit deutlichen Gaseinschlüssen im Bereich der lateralen und ventralen Oberschenkelmuskulatur. Die Gaseinschlüsse waren bis in die subkutanen Weichteile im Bereich des Kniegelenks nachweisbar, aber auch im suprapatellaren Recessus und im Bereich des Musculus (M.) vastus medialis, M. vastus intermedius, M. vastus lateralis und M. biceps femoris. Nach kranial reichten sie bis in den Bereich der rechten Glutealmuskulatur und nach intraabdominal über die rechte Leiste angrenzend am rechten M. iliacus. Anschließend erhielt die Patientin hyperbaren Sauerstoff, eine Schmerztherapie und Antibiotika (Meropenem, Clindamycin, Metronidazol).

Arzneimittel

Bei Fastjekt® (INN Epinephrin) handelt es sich um einen Autoinjektor (Injektionslösung in einem Fertigpen) mit Epinephrin (Adrenalin). Epinephrin ist ein physiologisches Nebennierenhormon. Es wirkt als Agonist an den adrenergen α - und β -Rezeptoren positiv inotrop und chronotrop, blutdrucksteigernd und bronchodilatorisch, erhöht das Herzzeitvolumen und hemmt die antigeninduzierte Histaminfreisetzung aus den Mastzellen. Epinephrin wird eingesetzt als Kardiostimulanz bei der Schockbehandlung, zur Notfallbehandlung schwerer allergischer Reaktionen (z. B. auf Insektenstiche, Nahrungsmittel,

Medikamente oder andere Allergene) und auch bei idiopathischer oder durch Anstrengung ausgelöster Anaphylaxie (1).

Der Autoinjektor ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Er ist gebrauchsfertig und kann sofort benutzt werden. Im Notfall kann durch die Bekleidung hindurch injiziert werden. Die Applikation muss in den Oberschenkel erfolgen, um eine versehentliche Injektion in ein Blutgefäß möglichst zu vermeiden, das heißt, Fastjekt® darf nicht ins Gesäß oder eine andere Körperregion (z. B. Hände oder Füße) injiziert werden. Anwendung und Applikationstechnik sind in der Fach- und Gebrauchsinformation ausführlich anhand von Abbildungen erklärt (1).

Krankheitsbild

Beim Gasbrand (auch Gasödem oder Gasgangrän) handelt es sich um eine Myonekrose, die durch eine Clostridien-Infektion ausgelöst wird (überwiegend durch *Clostridium (C.) perfringens*, aber auch durch *C. welchii*, *C. septicum*, *C. novyi* u. a.) (2;3).

Es wird unterschieden zwischen exogenem Gasbrand (z. B. nach Unfällen, offenen Frakturen, Amputationen, gefäßchirurgischen Eingriffen, Injektionen, Punktionen) und endogenem Gasbrand (bei peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen, diabetischer Gangrän, Kolonkarzinom, septischem Abort) (2;4).

Der Erregernachweis erfolgt direkt (mikroskopisch aus Muskelquetschpräparat, kulturelle Isolierung, Nukleinsäure-Nachweis) oder indirekt (histologischer Nachweis charakteristischer Veränderungen in Muskelbiopsaten: scholliger Zerfall der Muskulatur, Gaseinschlüsse). Die Inkubationszeit beträgt ein bis vier (drei bis fünf) Tage (selten nur wenige Stunden) (5).

Bei den Clostridien handelt es sich um obligat anaerobe, sporen- und toxinbildende Stäbchenbakterien, die ubiquitär, insbesondere im Erdboden sowie in der normalen Darmflora und weiblichen Genitalflora, vorkommen (2;3). Im gesunden Gewebe verhindert der hohe Sauerstoffgehalt die Ansiedlung dieser Anaerobier. Über verletztes, vor allem devitalisiertes Gewebe (insbesondere Muskeln) können die Erreger in den menschlichen Körper eindringen und sich schnell vermehren (6). Die von den Erregern gebildeten Toxine zerstören die Zellmembran und hemmen die Funktionalität der Leukozyten und Erythrozyten. Dadurch werden massive Ödeme, Muskelnekrose und Hämolyse verursacht, was zu Schockzuständen führen kann. Durch die Toxin- und CO₂-Bildung wird der befallene Bereich noch anaerob und die Wachstumsbedingungen für die Clostridien werden verbessert. Neuere Untersuchungen an Tiermodellen zeigten eine starke Verminderung der Durchblutung in den befallenen Bereichen infolge der Aktivierung der Thrombozyten durch die Toxine und der Bildung intravasaler Aggregate von aktivierten Thrombozyten, Fibrin und Leukozyten (7;8).

Zum klinischen Bild des Gasbrandes gehören starke Schmerzen, rasch zunehmende Weichteilschwellung, ggf. Hinweise auf Gasansammlung im Gewebe und Tachykardie (5). Aufgrund der CO₂-Entwicklung sind Hautkrepitationen sowie eine Muskelfiederung im Röntgenbild und Gas in den Faszienlogen im Ultraschallbild zu erwarten. Bei offenen Wunden kann ein süßlich-fauliger Geruch durch die Stoffwechselprodukte der Erreger entstehen. (9).

Die Behandlung erfolgt durch chirurgisches Debridement und (ggf. mehrzeitige) Resektion nekrotischer Gewebeanteile in Kombination mit hochdosierten Antibiotika (Penicillin G als Mittel der 1. Wahl, 20–40 Mio. E/Tag in 3–4 Kurzinfusionen; Alternativen: Clindamycin, Metronidazol, Meropenem) sowie ggf. eine hyperbare Sauerstofftherapie, deren Nutzen aber ungeklärt ist (3;9;10). Immunsupprimierte Patienten müssen zusätzlich ein gegen *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* und Peptostreptokokken wirksames Antibiotikum erhalten und ggf. mit G-CSF behandelt werden (11).

Bewertung Kausalität

Der zeitliche Zusammenhang und das Fehlen anderer möglicher Ursachen (z. B. andere Infektionen) im oben beschriebenen Fall stützen die Wahrscheinlichkeit eines kausalen Zusammenhangs. Die Sporen der Clostridien sind ubiquitär verbreitet und sehr widerstandsfähig gegen Hitze und Austrocknung. Unter anaeroben Bedingungen, wie sie in einer Wunde bestehen, können sie „auskeimen“ und sich vermehren. Möglicherweise trägt auch Epinephrin zur schnellen Vermehrung der Erreger bei, da es vasokonstriktorisch wirkt. Die schnelle Erregerausbreitung und die innerhalb weniger Stunden eingetretene systemische Infektion unterstützen in diesem Fall die Kausalität.

Gasbrand in Zusammenhang mit Arzneimitteln

Gasbrand war früher eine häufige und in der Regel tödlich verlaufende Infektion nach Verletzungen und operativen Eingriffen. Durch die Einführung moderner Sterilisations- und Desinfektionsmaßnahmen sowie durch den Einsatz wirksamer Antibiotika sind Gasbrandfälle sehr selten geworden, aber auch in der heutigen Zeit nicht völlig vermeidbar (3;12;13). Clostridien-Sporen zeigen große Toleranz gegenüber alkoholischen Desinfektionsmitteln (Isopropanol, Ethanol, Octenidin) (3;14;15). Manche Autoren schlagen daher eine Hautdesinfektion mit jodhaltigen Antiseptika (PVP-Jod) vor, die wirksam gegen die Clostridien-Sporen sein sollen (6). Eine Desinfektion ist z. B. bei der Verabreichung von Fastjekt® nicht zwingend vorgesehen, das Arzneimittel soll im Notfall durch die Kleidung verabreicht werden (1).

In der Literatur finden sich seit den 1960er Jahren mindestens 31 Fallberichte über die Entwicklung eines Gasbrandes nach einer i.m./s.c.-Injektion von Arzneimitteln, so z. B. nach der Gabe von Epinephrin (6;16-20), Insulin (21), Chinin (22), Analgetika (15;23), Vitamin-B-Komplex (24) und Diclofenac (25). Es wurden auch Fälle von Myonekrosen nach i.v.-Drogenapplikation (26;27) und nach der i.v.-Gabe von Medikamenten berichtet (28). Es gibt auch Berichte über Gasbrand nach i.m.-Injektion von unbekanntem Arzneimittel (28;29). Injektionsbedingte Myonekrosen gelten als selten, ihr Anteil an allen Myonekrosen wird auf etwa 1–3 % geschätzt (13;17;20). Aus den bekannten Fällen geht hervor, dass es sich in der Regel um Wirkstoffe handelte, die vasokonstriktorisch oder entzündungshemmend wirken (4).

Informationen zu Nebenwirkungen von Fastjekt®

Angaben über die Häufigkeit von Nebenwirkungen gemäß den MedDRA-Häufigkeitsdefinitionen sind bei Fastjekt® nicht möglich, weil die Anzahl der tatsächlich verabreichten Packungen nicht exakt ermittelt werden kann. Als Notfallmedikament muss Fastjekt® zwar immer verfügbar sein, wird aber nicht immer verwendet und verfällt (1).

Bekannte Epinephrin-Nebenwirkungen sind Infektionen an der Injektionsstelle, Hyperglykämie, Hypokaliämie, metabolische Azidose, Angst, Anspannung, Unruhe, Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen, Tremor, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Palpitationen, pectanginöse Beschwerden, erhöhter Blutdruck, peripheres Kältegefühl, Hautblässe, Vasokonstriktion, Bronchospasmus, Dyspnoe, Lungenödem, Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen und Schwäche. Bei besonders empfindlichen Personen oder bei versehentlicher i.v.-Gabe können zerebrale Blutungen auftreten, sowie nach versehentlicher Injektion in Hände oder Füße periphere Ischämien.

Aus Postmarketingberichten sind Fälle von schweren Haut-Weichgewebe-Infektionen bekannt, einschließlich durch Clostridien hervorgerufene nekrotisierende Faszitis und Myonekrose.

In der öffentlich recherchierbaren Datenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sind insgesamt 68 Verdachtsmeldungen über 207 Nebenwirkungen zu Fastjekt® erfasst. Häufig gemeldet werden Probleme mit dem Handling des Autoinjektors (Geräteausfall, Verletzung in Verbindung mit dem Gerät, Funktionsstörung eines Gerätes, Problem mit einer Nadel) sowie versehentliche Exposition gegenüber einem Produkt, Schmerzen, Hypästhesie, Hämatom, Schwellung, Blässe oder Ischämie an der Injektionsstelle sowie auch Dyspnoe und die Verabreichung eines Präparats mit abgelaufenem Verfallsdatum.

Bis zum 31.07.2017 waren darunter keine weiteren Meldungen einer Clostridien-Infektion oder eines Gasbrandes nach der Gabe von Fastjekt®. In der Europäischen Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen (EudraVigilance) finden sich unter den Verdachtsberichten zu Epinephrin keine Fälle von Gasbrand (Fastjekt® ist national in Deutschland und nicht zentral in der EU zugelassen).

In der BfArM-Datenbank finden sich zwölf Gasbrand-Verdachtsmeldungen nach der Injektion von Arzneimitteln. Ein Zusammenhang wurde vermutet mit insgesamt 33 verschiedenen Wirkstoffen: Glukokortikoide (Prednisolon, Hydrokortison, Dexamethason), Zytostatika (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Cabazitaxel, Cisplatin, Cytarabin, Docetaxel, Etoposid, Vincristin), Immunsuppressiva (Mycophenolat mofetil, Methotrexat, Ciclosporin) sowie Benzalkoniumchlorid, Etanercept, Etoricoxib, Hyaluronsäure (intraartikuläre Injektion), Mesalazin, Rituximab u. a. Zu Epinephrin wurden keine weiteren Fälle gemeldet. Bei einigen Verdachtsmeldungen ist der Applikationsweg unklar, bei anderen wurden die Arzneimittel per os verabreicht, sodass zumindest ein zeitlicher Zusammenhang mit der Injektion eines Arzneimittels nicht immer besteht. In zehn der Fälle sind die Patienten verstorben, in einem Fall erfolgte eine Beinamputation.

Fazit für die Praxis

Ein Zusammenhang zwischen der Auslösung eines Gasbrandes und der Injektion von Fastjekt® ist im vorliegenden Fall wahrscheinlich. Die Kausalität wird von den in der Literatur berichteten Einzelfällen gestützt. Durch die ubiquitäre Verbreitung der Clostridien und deren hohe Toleranz gegenüber Antiseptika können Gasbrandfälle im Zusammenhang mit der Injektion eines Arzneimittels nicht völlig verhindert werden. Auch sind keine wirksamen Präventionsmaßnahmen bekannt. Umso wichtiger ist die kritische und evidenzbasierte Indikationsstellung zur i.m.- oder s.c.-Gabe, insbesondere von vasokonstriktorisches bzw. entzündungshemmenden Wirkstoffen. Des Weiteren müssen Patienten,

denen solche Wirkstoffe verabreicht werden bzw. die sich diese selbst verabreichen, darüber informiert und für die Notwendigkeit eines sofortigen Arztkontakts beim Auftreten von starken Schmerzen im Injektionsbereich sensibilisiert werden. Tödliche Verläufe sind nur dann zu verhindern, wenn die Diagnose frühzeitig gestellt wird und sofort adäquate therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden. Verdachtsfälle einer Gasbrandentwicklung im Zusammenhang mit der Verabreichung von Arzneimitteln sollen der AkdÄ gemeldet werden (<http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/index.html>).

Literatur

- MEDA Pharma GmbH & Co. KG: Fachinformation "Fastjekt®". Stand: Februar 2017.
- Aggelidakis J, Lasithiotakis K, Topalidou A et al.: Limb salvage after gas gangrene: a case report and review of the literature. *World J Emerg Surg* 2011; 6: 28.
- Robert-Koch-Institut (RKI) (Hrsg.): Steckbriefe seltener und importierter Infektionskrankheiten. Berlin: RKI, 2011.
- Eckmann C, Kujath P, Shekarriz H, Staubach KH: Clostridiale Myonekrose als Folge intramuskulärer Injektionen - Beschreibung dreier fataler Verläufe. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1997; 114: 553-555.
- Robert-Koch-Institut (RKI): Falldefinitionen für die Gesundheitsbehörden der Länder, in denen zusätzlich zum IfSG eine Meldepflicht für weitere Krankheiten besteht (Ausgabe 2009): http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/IfSG/Falldefinition/laenderverordnungen_falldefs.pdf?__blob=publicationFile. Letzter Zugriff: 8. August 2017.
- Hallagan LF, Scott JL, Horowitz BC, Feied CF: Clostridial myonecrosis resulting from subcutaneous epinephrine suspension injection. *Ann Emerg Med* 1992; 21: 434-436.
- Bryant AE, Chen RY, Nagata Y et al.: Clostridial gas gangrene. I. Cellular and molecular mechanisms of microvascular dysfunction induced by exotoxins of *Clostridium perfringens*. *J Infect Dis* 2000; 182: 799-807.
- Bryant AE, Chen RY, Nagata Y et al.: Clostridial gas gangrene. II. Phospholipase C-induced activation of platelet gpIIb/IIIa mediates vascular occlusion and myonecrosis in *Clostridium perfringens* gas gangrene. *J Infect Dis* 2000; 182: 808-815.
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF et al.: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014; 59: e10-52.
- Brodth H-R: Antibiotikatherapie: Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung. 12. Aufl.; Stuttgart: Schattauer Verlag, 2013.
- Simon A, Büttcher M, Köhler H, von Müller L.: Clostridieninfektionen. In: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (Hrsg.). DGPI Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 6. Aufl., Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2013; 206-215.
- Bryant AE, Stevens DL: Clostridial myonecrosis: new insights in pathogenesis and management. *Curr Infect Dis Rep* 2010; 12: 383-391.
- Hart GB, Lamb RC, Strauss MB: Gas gangrene. *J Trauma* 1983; 23: 991-1000.
- Rubbo SD, Gardner JF: Intramuscular injections and gas gangrene. *Br Med J* 1968; 2: 241-242.
- Schmauss AK: Gasbrand nach intramuskulären Injektionen. *Z Arztl Fortbild (Jena)* 1974; 68: 41-47.
- Gaylis H: Gas gangrene and intramuscular injection. *Br Med J* 1968; 3: 59-60.
- Harvey PW, Purnell GV: Fatal case of gas gangrene associated with intramuscular injections. *Br Med J* 1968; 1: 744-746.
- Van Hook R, Vandeveld AG: Letter: Gas gangrene after intramuscular injection of epinephrine: report of fatal case. *Ann Intern Med* 1975; 83: 669-670.
- Teo WS, Balasubramaniam P: Gas gangrene after intramuscular injection of adrenaline. *Clin Orthop Relat Res* 1983; 206-207.
- Stuart Hannah RC, Heddle R, Smith W: Fatal gas gangrene related to self-injection treatment of anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106: 538.
- Chin RL, Martinez R, Garmel G: Gas gangrene from subcutaneous insulin administration. *Am J Emerg Med* 1993; 11: 622-625.
- Doumbouya N, Aguehoude C, Brouh Y et al.: Gangrenes gazeuses apres injection de sels de quinine: a propos de 2 cas pediatriques severes. *Med Trop (Mars)* 1999; 59: 101-102.

(Zitate 23–29 siehe folgende Seite.)

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

Dr. P. H. Stanislava Dicheva, Berlin
stanislava.dicheva@akdae.de,

Dr. med. Siegbert Walter, Berlin
siegbert.walter@akdae.de

Prof. Dr. med. Werner Handrick, Leipzig
W.Handrick@institut-oderland.de

Dr. med. Michael Bauer, Reutlingen
bauer_mi@klin-rt.de

- 23 Kershaw CJ, Bulstrode CJ: Gas gangrene in a diabetic after intramuscular injection. *Postgrad Med J* 1988; 64: 812-813.
- 24 Peerapur BV, Mantur BG, Uppin BC, Patil AV: Gas gangrene following intramuscular injection of vitamin B-complex: report of a fatal case. *Indian J Med Microbiol* 2002; 20: 169.
- 25 Sathyanarayana H, Rani L, Rajendran R, Sarmah P: Iatrogenic infection of *Clostridium welchii* following intramuscular injection of sodium diclofenac. *J Lab Physicians* 2013; 5: 58-59
- 26 Assadian O, Assadian A, Senekowitsch C et al.: Gas gangrene due to *Clostridium perfringens* in two injecting drug users in Vienna, Austria. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116: 264-267.
- 27 Christie B: Gangrene bug killed 35 heroin users. *West J Med* 2000; 173: 82-83.
- 28 Berggren RB, Batterton TD, McArdle G, Erb WH: Clostridial myositis after parenteral injections. *JAMA* 1964; 188: 1044-1048.
- 29 Jain V, Kiran P, Dhal A: Limb salvage after clostridial myonecrosis of upper limb caused by intramuscular injection. *J Hand Surg Eur Vol* 2013; 38: 444-446.

In eigener Sache

Empfehlungen der AkdÄ zur Behandlung mit Biosimilars

Kontext der Empfehlungen

Seit 2006 sind Biosimilars in Deutschland verfügbar. Aktuell sind 35 Biosimilars zugelassen, 24 davon wurden bereits in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt. In den letzten Jahren zugelassene und im Zulassungsverfahren sich befindende Biosimilars referenzieren auf Biologika, die einen hohen Stellenwert im Behandlungsgeschehen haben. Für behandelnde Ärzte ist es für ihre Verordnungsentscheidungen wichtig, den therapeutischen Nutzen und die Risiken der Biosimilars im Vergleich zu ihren Referenzarzneimitteln korrekt bewerten zu können. In der Diskussion zum Einsatz von Biosimilars fällt auf, dass grundsätzliche Merkmale von Biologika, wie z. B. Mikroheterogenität und Immunogenität, neuerdings intensiv in den Fachmedien und auf Fachtagungen diskutiert und als vermeintliche Nachteile von Biosimilars im Vergleich mit den Referenzarzneimitteln interpretiert werden. Bei praktisch allen biologischen Arzneimitteln, die als Referenzarzneimittel dienen, fanden seit Markteinführung zahlreiche Änderungen des Herstellungsverfahrens statt, über die jedoch weder die Ärzteschaft noch die Patienten regulär informiert wurden (1).

Die in den Verordnungsquoten erkennbare Zurückhaltung bei der Verordnung von Biosimilars wird vor allem begründet mit Unsicherheit hinsichtlich der pharmazeutischen Qualität, der Wirksamkeit (vor allem in extrapolierten Indikationen), der Sicherheit (insbesondere aufgrund der potenziellen Immunogenität) und der Austauschbarkeit mit dem Referenzarzneimittel (2;3). Das häufig nur im Zusammenhang mit Biosimilars genannte, aber ebenso für unterschiedliche Chargen jedes Referenzarzneimittels gültige „Ähnlich-aber-nicht-identisch“-Prinzip trägt erheblich zur Verunsicherung sowohl der Ärzte als auch der Patienten bei (2).

Obwohl Biologika seit 1982 und Biosimilars seit 2006 verfügbar sind und damit langjährige Erfahrungen zu ihrer Zulassung, Überwachung und Pharmakovigilanz vorliegen, sind Ärzte mit den Grundprinzipien wie Extrapolation und Sicherheit des Wechsels von Referenzarzneimitteln auf Biosimilars nicht ausreichend vertraut. Daraus resultiert eine Verunsicherung, die zu einer nicht evidenzbasierten Zurückhaltung gegenüber dem Einsatz von Biosimilars führt.

Zur Unterstützung des Arztes bei der evidenzbasierten Therapie mit Biologika wurde im Leitfaden der AkdÄ „Biosimilars“ die Evidenz zu Biosimilars im Vergleich zu den Referenzarzneimitteln referiert (4). Nachfolgend werden die wesentlichen Fakten zusammengefasst und daraus Empfehlungen für die Behandlung mit biologischen Arzneimitteln abgeleitet.

Evidenz zu Biosimilars als Grundlage der Empfehlungen

1. Biosimilars enthalten als arzneilich wirksamen Bestandteil eine Version des Wirkstoffes eines bereits in Europa zugelassenen biologischen Referenzarzneimittels. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens ist belegt, dass das Biosimilar dem Referenzarzneimittel hinsichtlich der Qualität, der biologischen Aktivität, der Sicherheit und Wirksamkeit entspricht (5).
2. Mikroheterogenität ist ein Kennzeichen aller biologischen Arzneimittel: Jede neue Charge eines Biologikums ist ähnlich, aber nicht identisch mit der vorherigen Charge. Für jede neue Charge und jede Änderung in der Produktion eines Biologikums muss gezeigt werden, dass das Arzneimittel in dem bei Zulassung definierten Bereich für Mikroheterogenität („Ähnlichkeit“) liegt.
3. Funktionell nicht relevante Unterschiede (Mikroheterogenität) des Biosimilars im Vergleich zum Referenzarzneimittel sind nicht größer als Unterschiede zwischen verschiedenen Chargen eines Referenzarzneimittels.
4. Extrapolation ist keine Zulassungsvereinfachung für Biosimilars, sondern ein wissenschaftlich begründeter Prozess zur Qualitätssicherung biologischer Referenzarzneimittel bei Produktionsänderungen, der auch auf Biosimilars angewendet wird.
5. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Behandlung mit „ähnlichen“ Versionen des gleichen Wirkstoffs – also unterschiedlichen Chargen des Referenzarzneimittels oder einem Biosimilar – zur Zunahme immunologisch bedingter Nebenwirkungen führt.
6. Seit der Zulassung des ersten Biosimilars im Jahr 2006 sind bei keinem einzigen Biosimilar unbekannte Sicherheitsprobleme wie z. B. schwere Nebenwirkungen aufgetreten. In zahlreichen Switch-Studien zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich des therapeutischen Effektes oder der Art, Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen beim Wechsel von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar.
7. Der Markteintritt von Biosimilars führt zu einem Preiswettbewerb, der die Arzneimittelkosten der gesamten therapeutischen Gruppe reduzieren und erhebliche Kostensparungen und besseren Zugang zu biologischer Therapie bewirken kann.

Empfehlungen der AkdÄ zum Einsatz von Biosimilars

Nach Auswertung der vorhandenen und im Leitfaden der AkdÄ zusammengefassten Evidenz stellt die AkdÄ fest: Biosimilars sind bezüglich der therapeutischen Wirksamkeit, der Verträglichkeit und der Sicherheit in allen zugelassenen Indikationen dem jeweiligen Referenzarzneimittel gleichwertig und können wie dieses eingesetzt werden.

Die AkdÄ empfiehlt daher sowohl bei der Erstverordnung von Biologika als auch bei der Folgeverordnung zur Fortsetzung der Therapie jeweils die wirtschaftlichere Verordnungsalternative unter der Voraussetzung auszusuchen, dass eine praxistaugliche Einzeldosisstärke (zur Vermeidung von Kosten durch Verwurf) und eine für die Behandlung geeigneten Darreichungsform (z. B. Applikationssystem wie Fertigspritze, Injektor, Pen) verfügbar sind sowie eine Zulassung für die zu behandelnde Erkrankung vorliegt.

Die AkdÄ betont die Wichtigkeit der Pharmakovigilanz bei allen biologischen Arzneimitteln und die Notwendigkeit, beobachtete Nebenwirkungen unter Angabe auch der Chargenbezeichnung des Arzneimittels der AkdÄ zu melden.

Nach Auffassung der AkdÄ ist die ausführliche Patienteninformati on und -beratung durch den Arzt wesentliche Voraussetzung für die Verordnung bzw. den Einsatz von Biosimilars. Andernfalls könnten sachlich unbegründete Ängste zur Verminderung der Adhärenz führen und den therapeutischen Erfolg bei den Patienten gefährden. Ein unabhängig von der ärztlichen Verordnung erfolgender Austausch im Sinne einer automatischen Substitution von Referenzarzneimitteln gegen Biosimilars ist daher abzulehnen.

FAQ

1. Unterscheiden sich Biosimilars in ihrer pharmazeutischen Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit von den Referenzarzneimitteln?

Biosimilars werden in Europa nach wissenschaftlich fundierten und streng kontrollierten Verfahren zugelassen, sodass ihre pharmazeutische Qualität gewährleistet ist. Bei Biosimilars gelten die gleichen strengen Anforderungen, die auch bei Referenzarzneimitteln nach einer Änderung des Herstellungsverfahrens zum Nachweis der Vergleichbarkeit mit dem vorherigen Produkt zur Anwendung kommen. Therapeutische Wirksamkeit und Sicherheit von Biosimilars sind identisch mit Wirksamkeit und Sicherheit des Referenzarzneimittels. Sie können daher wie die Referenzarzneimittel eingesetzt werden. Funktionell nicht relevante Unterschiede (Mikroheterogenität) des Biosimilars im Vergleich zum Referenzarzneimittel sind nicht größer als Unterschiede zwischen verschiedenen Chargen eines Referenzarzneimittels. In den mehr als zehn Jahren nach Zulassung des ersten Biosimilars ist für keinen Vertreter dieser Gruppe ein relevanter Unterschied hinsichtlich Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit zum jeweiligen Referenzarzneimittel berichtet worden.

2. Sollten Patienten bei Ersteinstellung auf ein Biologikum ein Biosimilar erhalten, sofern dieses verfügbar ist?

Biosimilars und Referenzarzneimittel sind therapeutisch gleichwertig. Voraussetzungen für die Verordnung eines Biosimilars sind die Zulassung für die zu behandelnde Erkrankung, die Verfügbarkeit einer praxistauglichen Einzeldosisstärke zur Vermeidung von Kosten durch Verwurf und eine für die Behandlung geeignete Darreichungsform (z. B. Applikationssystem wie Fertigspritze, Injektor, Pen).

3. Sollten Patienten, die mit einem Biologikum behandelt werden, auf ein Biosimilar umgestellt werden, sofern dieses verfügbar ist?

Auch für die Folgeverordnung zur Fortsetzung einer laufenden Therapie mit einem Biologikum gilt die therapeutische Gleichwertigkeit von Biosimilar und Referenzarzneimittel. Dabei muss der Patient in der ersten Zeit nach der Umstellung engmaschig wie bei einer Neueinstellung überwacht werden. Alle Studien zum Wechsel von Referenzarzneimittel auf Biosimilar (sog. Switch bzw. Switching) bestätigen die therapeutische Gleichwertigkeit von Biosimilars.

4. Sollten Biosimilars auch in zugelassenen Indikationen eingesetzt werden, für die es für das Biosimilar keine klinischen Studien gibt?

Die bei der Zulassung von Biosimilars geforderte klinische Studie dient nicht dazu, die therapeutische Wirksamkeit des biosimilaren *Wirkstoffs* zu untersuchen, denn hier kann sich das Biosimilar auf die Studien zum Referenzarzneimittel stützen. Die klinische Studie untersucht das biosimilare *Produkt*, d. h. schließt aus, dass klinisch relevante Unterschiede zum Referenzarzneimittel bestehen, welche die Wirksamkeit und Sicherheit einschließlich Immunogenität verändern könnten. Hierzu wird die Indikation des Referenzarzneimittels gewählt, die am sensitivsten etwaige Veränderungen zeigen würde. Das im Rahmen der Zulassung gewählte Verfahren der Extrapolation ist keine Sonderregelung für Biosimilars, sondern entspricht der Regelung für Referenzarzneimittel bei Änderung des Produktionsprozesses. Deshalb können Biosimilars als therapeutisch gleichwertig zu Referenzarzneimitteln in allen zugelassenen Indikationen verordnet werden.

5. Was ist bei der Überwachung der Therapie mit einem Biosimilar zu beachten?

Es gibt grundsätzlich keine Unterschiede zwischen der Pharmakovigilanz von Biosimilars und biologischen Referenzarzneimitteln. Sollte die Zulassungsbehörde Untersuchungen zur Sicherheit eines Arzneimittels nach seiner Zulassung für notwendig halten („Post-Authorisation Safety Study“, PASS), gilt dies für Referenzarzneimittel und Biosimilar(s). Wichtig zur Beachtung durch den Arzt ist die Rückverfolgbarkeit bei Meldung von Nebenwirkungen von Arzneimitteln. Für biologische Arzneimittel – Referenzarzneimittel wie Biosimilars – bedeutet dies, dass neben der üblichen Angabe von Wirkstoff und Handelsname auch die Chargenbezeichnung zu dokumentieren ist.

6. Was sollte der Vertragsarzt bei der Verordnung von Biosimilars berücksichtigen?

Mit insgesamt 35 zugelassenen und 24 bereits in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführten Biosimilars steht den Vertragsärzten in Deutschland eine breite Palette biosimilarer Alternativen zur Verfügung. Im Vergleich zu den jeweiligen Referenzarzneimitteln sind die Biosimilars meist kostengünstiger. Genauso wie bereits Generika können Biosimilars zur Reduktion der Ausgaben im Arzneimittelbereich beitragen und dadurch die Finanzierbarkeit der gesetzlichen und der privaten Krankenversicherung nachhaltig stärken. Wie bei allen Arzneimittelverordnungen muss auch bei der Erstverordnung von Biosimilars und bei der Umstellung von bereits mit einem Biologikum behandelten Patienten neben medizinischen Aspekten das Wirtschaftlichkeitsgebot nach § 12 SGB V beachtet werden. Um den relativen Anteil von Biosimilars an der medikamentösen Therapie mit Biologika zu erhöhen, sind teilweise regionale Zielvereinbarungen beschlossen worden, die die Vertragsärzte unterstützen, durch Nutzung wirtschaftlicher Versorgungsalternativen vorhandene Wirtschaftlichkeitsreserven zu erschließen.

Weitere Informationen dazu:

http://www.kbv.de/media/sp/Rahmenvorgaben_Arzneimittel.pdf.

7. Wie kann der Patient bei der Verordnung von Biosimilars einbezogen werden?

Ein wichtiger Bestandteil der Behandlung mit Biologika ist die ausführliche Patienteninformation und -beratung. Dies gilt für Biosimilars ebenso wie für ihre Referenzarzneimittel. Dabei können unabhängige Publikationen, beispielsweise der Europäischen Kommission und der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) (6) sowie z. B. von Weise et al. (2;7) und Kurki et al. (8), hilfreich sein. Es ist wichtig, etwaige Ängste und Bedenken der Patienten zu berücksichtigen, um die Therapieadhärenz zu stärken.

Literatur

- 1 Vezer B, Buzas Z, Sebeszta M, Zrubka Z: Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 829-834.
- 2 Weise M, Bielsky MC, De Smet K et al.: Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 2012; 120: 5111-5117.
- 3 Schneider CK, Weise M: [Regulatory aspects of biosimilars. Myths and facts]. *Z Rheumatol* 2015; 74: 695-700.
- 4 Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Biosimilars: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Biosimilars.pdf>. 1. Auflage, Version 1.1. Berlin, August 2017.
- 5 European Medicines Agency (EMA): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on similar biological medicinal products: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf (letzter Zugriff: 28. Februar 2017). London, 23. Oktober 2014.
- 6 European Medicines Agency (EMA), European Commission (EC): Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf (letzter Zugriff: 1. Juni 2017). London, 27. April 2017.
- 7 Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E et al.: Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood* 2014; 124: 3191-3196.
- 8 Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E et al.: Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. *BioDrugs* 2017; 31: 83-91.

Auszug aus: Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Biosimilars: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Biosimilars.pdf>. 1. Auflage, Version 1.1. Berlin, August 2017.

Erratum und Anmerkung zum Artikel „Medikamentöse Behandlung aktiver chronisch entzündlicher Darmerkrankungen“ in AVP 2017; 44 (3): 123-131

Zu Ustekinumab (Stelara®):

Ustekinumab ist *nicht* als Reservetherapeutikum für die Behandlung der Colitis ulcerosa (CU) zugelassen. Ustekinumab (Stelara®) „... ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn (MC), die entweder auf eine konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen“ (vgl. Fachinformation Stelara®, Stand: März 2017). Wir bitten diesen Fehler zu entschuldigen.

Anmerkung zu den Jahrestherapiekosten Vedolizumab (Entyvio®):

Die derzeitigen Jahrestherapiekosten liegen für die Erhaltungstherapie (300 mg alle acht Wochen) bei 18.991,57 € (ohne Abzug der Rabatte, Stand Lauer-Steuer: 11.09.2017).

Gemäß Zulassung kann die Dosierungsfrequenz angepasst werden: „Einige Patienten, bei denen das Ansprechen nachlässt, profitieren möglicherweise von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf 300 mg Entyvio® alle vier Wochen“ (vgl. Fachinformation Entyvio®, Stand: 27.11.2015). Damit erhöhen sich entsprechend die Kosten der Therapie.

Für die Redaktion:

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

Fortbildungsveranstaltungen und Symposien der AkdÄ 2017 und 2018 (Auswahl)

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

- 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: HanseMesse Rostock, Rotunde, Zur Hansemesse 1–2, 18106 Rostock
- 27.01.2018** – Fortbildungsveranstaltung im Rahmen des 53. Ärztekongresses der Fachmesse Medizin
09.00–12.30 Uhr
Veranstaltungsort: Landesmesse Stuttgart, Messepiazza 1, 70629 Stuttgart
- 07.03.2018** – Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit der Ärztekammer/KV und der Akademie für Fortbildung der Ärztekammer Westfalen-Lippe
15.00–18.00 Uhr
Veranstaltungsort: Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe, Robert-Schirrigk-Straße 4–6, 44141 Dortmund
- 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
- 28.04.2018** – Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit der Ärztekammer und KV Sachsen-Anhalt
10.00–13.00 Uhr
Veranstaltungsort: Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina, Jägerbergstraße 1, 06108 Halle (Saale)
- 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 ■ Stellenwert von Medizinalhanf ■ 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

Bitte Termin vormerken

18.–19. Oktober 2018

5. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie

**Veranstaltungsort:
Langenbeck-Virchow-Haus, Luisenstraße 58, 10117 Berlin**

**Gefördert durch das Bundesministerium für Gesundheit,
veranstaltet von der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.**

Die Hauptthemen sind:

Ergebnisse der Aktionspläne des Bundesministeriums für Gesundheit
zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit

AMTS-Forschungsprojekte

Medikationsplan / elektronischer Medikationsplan

Spezielle Patientengruppen in der AMTS (Pädiatrie, Geriatrie)

**Das ausführliche Programm mit Referenten, Vorträgen und Workshops sowie die
Online-Anmeldung sind demnächst über die Kongress-Homepage abrufbar unter:**

www.patientensicherheit2018.de

Fortbildungspunkte sind bei der Ärztekammer Berlin beantragt.



5. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie
18.–19. Oktober 2018 | Langenbeck-Virchow-Haus | Berlin, Deutschland



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

