



# Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 45 – Ausgabe 1

Februar 2018

## EDITORIAL

Peer-Review bei AVP 2

## ÜBERSICHTSARBEITEN

Impfstoffentwicklung zur Prävention nosokomialer Infektionen 4

Sequenzielle Therapie beim kolorektalen Karzinom – eine Orientierung für den Nicht-Onkologen 13

Medizinalhanf in der Inneren Medizin, Schmerzmedizin und Palliativmedizin 23

Hantavirale Erkrankungen 29

Opioidrotation in der Praxis – was, warum und wie? 33

Neue onkologische Arzneimittel: Verlängerung des Überlebens oder Verbesserung der Lebensqualität bei Zulassung in Europa häufig nicht belegt 38

## FALLBERICHTE

„Aus der UAW-Datenbank“:  
Risiko von Fehltransfusionen von Erythrozytenkonzentraten 40

## NEUE ARZNEIMITTEL

Bezlotoxumab zur Vorbeugung rekurrenter Infektionen mit Clostridium difficile: Stärken und Schwächen der Zulassungsstudien MODIFY I und MODIFY II 44

## UPDATE – NEUE ARZNEIMITTEL

Tenofoviralfenamid (Vemlidy®) (frühe Nutzenbewertung) 48

Ixekizumab (Taltz®) (frühe Nutzenbewertung) 52

## FORTBILDUNG

Fortbildungsveranstaltung in Saarbrücken 57

Fortbildungsveranstaltungen und Symposien der AkdÄ 2018 (Auswahl) 59

Terminhinweis:  
5. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie 60

## Editorial

### Peer-Review bei AVP

Zieschang, M.

Wie kommt ein Artikel für AVP zustande? Die Redaktion berät aktuell interessante Themen und häufige Fragen aus dem Praxisalltag. Weitere Quellen sind medizinische Journals (Annals of Internal Medicine, British Medical Journal (BMJ)), The New England Journal of Medicine (NEJM), Journal of the American Medical Association (JAMA), The Lancet, JAMA Internal Medicine (ehemals Archives of Internal Medicine) ebenso wie das Internet.

Welche Medikamente werden zur Zeit besonders intensiv beworben? Welche Inhalte werden in anderen Arzneimittelzeitschriften oder bei Fortbildungsveranstaltungen thematisiert?

Nachdem ein Kollege seine Bereitschaft zur Erstellung einer Publikation erklärt hat, steht am Ende ein guter Artikel, der in einer pharmunabhängigen Zeitschrift unter dem eigenen Namen erscheint.

Der weitere redaktionelle Prozess prüft, ob ein eingereichter Artikel zur Ausrichtung und Zielgruppe von AVP passt. Diese Aufgabe übernehmen der zuständige Redakteur und das Redaktionsteam. Bei Übersichtsartikeln werden nun noch zwei Kollegen aus dem betreffenden Fachgebiet gesucht, die den Artikel gegenlesen (Peer-Review). Dies erfolgt im Doppel-Blind-Verfahren. Ein qualitativ gutes Peer-Review nimmt zu folgenden Fragen Stellung:

Ist die Arbeit zur Zeit für unsere Leser wichtig?

Ist das Thema gut und umfassend, aber auch pharmunabhängig behandelt?

Wurde die wesentliche Literatur berücksichtigt?

Wurde die Literatur kritisch gewürdigt und diskutiert?

Bedarf es noch Kürzungen oder erklärender Ergänzungen?

Gibt es wesentliche Verbesserungsvorschläge?

Die Peer-Reviewer haben hierfür maximal drei Wochen Zeit. Die Kommentare erhält der Autor mit der Möglichkeit, seinen Artikel zu überarbeiten. Oft werden Vorschläge unterbreitet, die den Artikel weiterbringen. Sind sich die Gegenleser uneinig, wird in Ausnahmefällen noch ein dritter Kollege angefragt. Dies ist nur sehr selten erforderlich.

Das Erstellen eines Peer-Review ist zeitintensiv und nur mit persönlicher, aber nicht öffentlicher Ehre verbunden. Für die Qualität der in unserer Zeitschrift veröffentlichten Artikel betrachten wir das Gegenlesen als unabdingbar. Wir bedanken uns daher auf diesem Wege auch öffentlich bei unseren Reviewern, die diese Mühe auf sich nehmen und so helfen, die Qualität unserer Zeitschrift entscheidend zu verbessern.

Im Folgenden nennen wir die Namen derjenigen, die im vergangenen Jahr für uns tätig waren, um so ihre Dienste für diese Zeitschrift und damit auch für eine pharmunabhängige kritische Diskussion von Arzneimitteln anzuerkennen.

**Peer-Reviewer**

- Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dr. h.c. mult. Dieter Adam (Grünwald b. München)
- Prof. Dr. med. Manfred Anlauf (Bremerhaven)
- Prof. Dr. med. Reinhard Brodt (Hanau)
- PD Dr. med. Sebastian Fetscher (Lübeck)
- Prof. Dr. med. Hermann-Josef Gertz (Leipzig)
- Dr. med. Eray Gökkurt (Hamburg)
- Prof. Dr. med. Rudolf W. C. Janzen (Bad Homburg)
- Dr. med. Frieder Katz (Wiesbaden)
- Dr. med. Brigitte Keller-Stanislawski (Langen)
- Prof. Dr. med. Winfried V. Kern (Freiburg)
- Prof. Dr. med. Marion Kiechle (München)
- Prof. Dr. med. Thomas Lempert (Berlin)
- Prof. Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen (Berlin)
- PD Dr. med. Martina Pitzer (Karlsruhe)
- Dr. med. Klaus Strobel (Darmstadt)

Für die AVP-Redaktion

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

## Übersichtsarbeiten

# Impfstoffentwicklung zur Prävention nosokomialer Infektionen

Vaccine development for prevention of nosocomial infections

### Zusammenfassung

Angesichts fehlender therapeutischer Optionen konfrontiert die globale Zunahme von Antibiotikaresistenzen Ärzte mit einer lange nicht mehr gekannten Hilflosigkeit. Die aktive und passive Immunisierung gegen multiresistente bakterielle Erreger könnte potenziell eine Alternative darstellen. Doch im Alltag stehen bisher noch keine Impfstoffe gegen nosokomiale Erreger, die zunehmend unempfindlich gegenüber Antibiotika sind, zur Verfügung. Die vorliegende Übersichtsarbeit basiert auf den Besonderheiten dieser Infektionen und den spezifischen Hürden bei der Entwicklung und Zulassung dieser biologischen Arzneimittel. Besondere Herausforderungen sind dabei 1) der kontinuierliche Eintrag aus Tier- und Umweltreservoirs, der einer Eradikation des Erregers allein durch Impfung des menschlichen Reservoirs entgegensteht; 2) regionale Unterschiede in der Stamm- bzw. Serotyp-Verteilung, die die Entwicklung eines global einsetzbaren Impfstoffs erschweren; 3) die asymptomatische Kolonisierung des menschlichen Körpers, die die Immunantwort durch kontinuierliche Exposition an den Erreger adaptiert; 4) die Tatsache, dass die Impfantwort bei der Hauptzielgruppe durch Immunseneszenz, Begleiterkrankungen und/oder iatrogenen Immunsuppression eingeschränkt ist sowie 5) die Unvorhersehbarkeit des Auftretens der Infektion, die die Komplexität von Studiendesign und Patientenrekrutierung erhöht. Der daraus erwachsende Forschungs- und Entwicklungsbedarf wird an konkreten Beispielen erläutert. Perspektivisch gesehen sind – trotz aller Komplexität – neue und erfolgreiche Produktentwicklungen zu erwarten.

Bekeredjian-Ding, I.

### Abstract

In view of the missing therapeutic options the global increase in antibiotic resistances leaves physicians with a long time unknown sense of helplessness. Active and passive immunisation against multidrug resistant bacterial pathogens could represent a potential alternative. But, to date no vaccines targeting nosocomial pathogens that have increasingly become resistant against antibiotics are available. The present review focusses on the special characteristics of these infections and the specific hurdles in the development and licensing of these biomedicines. Specific challenges are 1) continuous entry from animal and environmental reservoirs that thwarts pathogen eradication from the human reservoirs with vaccination only; 2) regional differences in the distribution of strains and serotypes that hamper the development of a globally applicable vaccine; 3) asymptomatic colonisation of the human body that adapts the immune response to the pathogen through continuous exposure; 4) the fact that the vaccine response in the major target population is limited by immune senescence, accompanying illnesses and/or medical immune suppression; as well as 5) unpredictability of the manifestation of infection, which increases the complexity of study design and patient recruitment. The forthcoming goals for research and development are explained with concrete examples. Prospectively – despite all complexity – new and successful product developments are to be expected.

### Hintergrund: Die Suche nach alternativen Therapien und Strategien gegen Infektionen mit antibiotikaresistenten Bakterien

Mit zunehmender Antibiotikaresistenz bakterieller Infektionserreger rückt die Frage nach neuen Ansätzen zur Infektionstherapie und -prophylaxe in den Vordergrund. Eine aktive

Impfung mit klassischen Impfstoffen oder eine passive Immunprophylaxe und -therapie durch Immunglobulingabe oder monoklonale Antikörper erscheinen im Kontext der zunehmenden Therapieunsicherheit bei nosokomialen Infektionen als mögliche Alternativen. Auch kann die rückläufige Antibiotikaresistenz bei Pneumokokken seit Einführung der Pneumokokken-Konjugatimpfung Hoffnungen wecken (1). Trotz vieler neuer Produktentwicklungen sind jedoch keine Impfstoffe gegen Erreger, wie z. B. *Staphylococcus aureus*, Vancomycin-resistente Enterokokken, *Clostridium difficile*, *Acinetobacter spec.* oder andere gramnegative Erreger wie multiresistente Enterobakterien (MRGN) verfügbar.

Bei der aktiven Immunisierung werden folgende Ziele verfolgt:

1. Durch die Generierung von toxinspezifischen Antikörpern soll eine Toxinneutralisation erreicht werden, die entsprechende, toxinvermittelte Erkrankungen verhindern (*Clostridium tetani*, *C. difficile*) oder zumindest deren Schweregrad reduzieren (*S. aureus* mit Toxinen als besonderen Pathogenitätsfaktoren) kann.
2. Die verbesserte Opsonophagozytose durch impfstoffantigenspezifische Antikörper ist Grundlage für eine raschere Elimination des Erregers durch Phagozyten und Komplementaktivierung (Beispiel: Polysaccharid-Konjugatimpfstoffe gegen *S. aureus* und *Klebsiella pneumoniae*).
3. Neue Impfstrategien zielen auf die Induktion einer spezifischen T-Zellantwort ab, die für die Bekämpfung von intrazellulär persistierenden Erregern und der Kolonisation eine wichtige Rolle spielt.

Alle drei Strategien werden aktuell für die Konzeption und Entwicklung von Impfstoffen gegen nosokomiale Erreger genutzt. Auch sind Entwicklungen im Bereich der antiinfektiösen monoklonalen Antikörper von Interesse, die eine Neutralisierung von Toxinen oder eine Verbesserung der Opsonophagozytose zum Ziel haben, die jedoch ohne Effekt auf die T-Zellaktivierung keine dauerhafte Immunität vermitteln. Eine detaillierte Übersicht über den bisherigen Entwicklungsstand von Impfstoffen und antiinfektiösen monoklonalen Antikörpern gegen nosokomiale Erreger findet sich bei Knisely et al. 2016, Pletz et al. 2016 und Sparrow et al. 2017 (2-4). Zu beachten ist, dass durch die intrazelluläre Lokalisation der resistenzvermittelnden bakteriellen Strukturen weder eine antikörpervermittelte Hemmung der Antibiotikaresistenz noch eine spezifische Opsonophagozytose resistenter Stämme durch eine Impfung erreicht werden kann. Lediglich für *S. aureus* gibt es Impfstoffentwicklungen, die sich gegen das alternative Penicillin-Bindeprotein richten, das die Betalaktamantibiotika-Resistenz bei MRSA vermittelt (5-7).

Der Schwerpunkt der vorliegenden Übersichtsarbeit liegt auf den Besonderheiten von nosokomialen Infektionserregern und den daraus erwachsenden Herausforderungen für die Impfstoffentwicklung. Besonderheiten bei der Entwicklung von immunbasierten Therapien gegen nosokomiale Infektionserreger sind prinzipiell: a) kontinuierlicher Eintrag aus Tier- und Umweltreservoirs; b) asymptomatische Kolonisation des Menschen mit diesen Erregern sowie deren Auswirkung auf die Immunantwort und das Auftreten der Infektionen; und c) eine für die Impfstoffentwicklung neue Patientenpopulation, d. h. vornehmlich ältere Menschen, die häufig immunkompromittiert sind.

### Herausforderung 1: Multiple Erregerreservoirire

Durch die gezielte Generierung eines spezifischen Immungedächtnisses können Impfungen nicht nur Menschen vor Infektionen schützen, sondern sogar Infektionserreger ausrotten. Im Vordergrund standen bisher stets Erreger, bei denen der Mensch als natürliches Reservoir fungierte; heute bezieht man auch das tierische Reservoir mit ein (*One Health*): Man erwägt somit die Impfung von Tieren vorrangig zum Schutz des Menschen und nicht des Tieres, das symptomloser Träger ist.

Multiresistente Bakterien kommen sowohl im tierischen als auch im menschlichen Reservoir vor und sind zudem in der Umwelt, d. h. in Wasser, Luft, Erde, Pflanzen, aber auch auf unbelebten Flächen nachweisbar (8-10). Angesichts dieser vielfältigen Reservoirs und Expositionsmöglichkeiten erscheint allerdings eine gezielte Bekämpfung der Reservoirs durch Impfprogramme wenig erfolgversprechend.

Grundsätzlich werden Strategien zur Dekolonisierung des Menschen durch gezielte Impfprävention von den Impfstoffherstellern verfolgt. Dies kann am Beispiel der Impfstoffentwicklungen gegen *C. difficile*, das die toxinvermittelte pseudomembranöse Kolitis verursacht, veranschaulicht werden (Tabelle 1). Es gibt jedoch keine systematischen Untersuchungen, welche Art der Impfstoffformulierung und welche Applikationsrouten die bakterielle Besiedlung von Mensch und Tier nachhaltig beeinflussen und womöglich die Transmission zwischen Mensch und Tier einschränken.

**Tabelle 1: Impfstoffentwicklungen gegen *Clostridium difficile***

Erreger	Manifestation	Ziel	Impfstoffkandidaten	Spezifische Hürden
<b><i>Clostridium difficile</i></b>	toxinvermittelte pseudomembranöse Enterokolitis	Toxinneutralisation durch Antikörper*	bakterielle Toxine: Toxin A (TcdA), Toxin B (TcdB)	(1) drittes Toxin (CDT oder binary toxin) nicht erfasst
		Prävention der intestinalen Besiedlung**	bakterielle Oberflächenstrukturen, einschließlich Polysaccharide	(2) natürlich vorkommende tolerogene Immunität
			lebende, genetisch modifizierte Mikroorganismen	(3) Sicherheit und Wirksamkeit müssen in immunsupprimierten Patienten nachgewiesen werden
				(4) Zeitfenster zwischen Immunisierung und Erkrankung kurz

\* Toxinbasierte Impfstoffentwicklungen befinden sich in klinischen Studien der Phasen II und III (2,3).

\*\* Frühe Entwicklungsstadien; noch keine klinischen Daten.

### Herausforderung 2: Regionale Unterschiede in der Stamm-Epidemiologie

Bei der Entwicklung von Impfstoffen spielt die genetische Variabilität der Erreger wie auch z. B. ihrer Toxine eine wichtige Rolle. So sind Toxine wie die von *C. difficile*, *C. tetani* oder *Bordetella pertussis* für eine aktive Immunisierung gut geeignet, weil sie krankheitsauslösend und gleichzeitig in der Regel genetisch hochkonserviert sind. Nur in seltenen Fällen sind natürlich auftretende Toxinmutanten beschrieben, deren veränderte chemische Konformation die Antikörpererkennung verhindert („Resistenz“) (11).

Schwieriger ist die Entwicklung von Impfstoffen, die gegen Oberflächenstrukturen der Bakterien gerichtet sind und die antikörpervermittelte Aufnahme der Bakterienzellen in

Phagozyten verbessern sollen. Diese Oberflächenstrukturen sind typischerweise entweder Polysaccharide oder zellwandständige Proteine, die für das Immunsystem sichtbar sind und immunogen wirken. Allerdings zeigt sich, dass gerade diese Oberflächenstrukturen eine hohe Variabilität aufweisen, die stammspezifisch variieren kann. Demnach sind detaillierte epidemiologische Kenntnisse der weltweiten Stammverteilung sowie der Mutationsfrequenz der Zielantigene Voraussetzung für die Entwicklung eines global wirksamen Impfstoffs. Diese Variabilität der bakteriellen Zielantigene war bisher häufig ein wesentlicher Grund dafür, dass Impfstoffentwicklungen abgebrochen wurden: Bei Impfstoffentwicklungen gegen *K. pneumoniae* erwiesen sich die großen Unterschiede in der regionalen Verteilung der Kapselserotypen als Hindernis (Tabelle 2); bei *Pseudomonas aeruginosa* führte die Variabilität von Flagellen und Lipopolysaccharid zum Verlassen der darauf basierenden Impfstoffkonzepte (Tabelle 3).

**Tabelle 2: Impfstoffentwicklungen gegen *Klebsiella pneumoniae***

Erreger	Manifestation	Ziel	Impfstoffkandidaten	Spezifische Hürden
<b>Klebsiella pneumoniae</b>	Pneumonie, Sepsis	Opsonophagozytose	Polysaccharid-Konjugatvakzine*	(1) hohe Diversität der Serotypen (2) große regionale Unterschiede im Vorkommen der Serotypen
		Opsonophagozytose + T-Zellimmunität	konservierte immunogene Proteine ( <i>outer membrane proteins</i> , OMP)**	(3) unklare Intraspezies-Variabilität (4) unklare Rolle der T-Zellimmunität
			<i>outer membrane vesicles</i> (OMV)**	

\* 24-valenter Impfstoff war in klinischer Testung; Entwicklung abgebrochen (2).

\*\* Frühe Entwicklungsstadien; noch keine klinischen Daten.

**Tabelle 3: Impfstoffentwicklungen gegen *Pseudomonas aeruginosa***

Erreger	Manifestation	Zielgruppe	Impfstoffkandidaten	Spezifische Hürden
<b>Pseudomonas aeruginosa</b>	Pneumonie, Sepsis	Patienten mit zystischer Fibrose	Flagellen*	(1) hohe Variabilität der flagellaren Subtypen
			Lipopolysaccharid (LPS)**	(2) hohe Variabilität der LPS-Spezies
			O-Polysaccharid-detoxifiziertes Exotoxin-A-Konjugat**	
		Ganzzellvakzine**	(3) LPS- und Stammheterogenität	
		Beatmungspneumonie (Intensivstationspatienten) Verbrennungspatienten	äußere Membranproteine ( <i>outer membrane proteins</i> , OMP)***	(4) Impfung muss 10–14 Tage vor Infektion erfolgen (5) <i>informed consent</i> muss vor Studieneinschluss erfolgen

\* Phase III; klinische Entwicklung abgebrochen (3).

\*\* Phase I (Immunogenitätsstudien); Entwicklung abgebrochen (3).

\*\*\* Phase III; klinische Testung (3).

### Herausforderung 3: Kontinuierliche Exposition durch bakterielle Kolonisation des menschlichen Organismus

Die Besiedlung des Körpers mit Bakterien und Pilzen dient der Reifung des Immunsystems und der Abwehr von pathogenen Infektionserregern (12). Störungen dieser Funktion, z. B. durch Antibiotikawirkung, schaffen den Raum für die Vermehrung antibiotikaresistenter Stämme oder ermöglichen eine Neubesiedlung mit ortsfremden Spezies. Einige nosokomiale Erreger, wie *C. difficile*, gehören zur Normalflora, einige, wie z. B. *S. aureus* finden sich nur bei Trägern und andere wiederum, wie z. B. *P. aeruginosa* oder *Acinetobacter baumannii*, besiedeln den Respirations- oder Darmtrakt erst in Folge kontaminierter Nahrungsmittel oder Geräte und so auch über iatrogene Interventionen.

Mit der Besiedlung der Haut- und Schleimhäute geht eine Immunantwort einher, die auf den Erhalt der bakteriellen Barrierefunktion ausgerichtet ist: Wie in Tabelle 1 bereits für die Impfstoffentwicklung gegen *C. difficile* aufgezeigt, wird die lokale Flora zwar erkannt, aber nicht eliminiert. Auch bei *S. aureus* gehen Infektionen vom endogenen Stamm aus: Obwohl nahezu alle Erwachsenen gegen zahlreiche *S. aureus*-Antigene Antikörper besitzen, ist *S. aureus* einer der häufigsten nosokomialen Pneumonie- und Sepsiserreger. Die vorhandene Immunantwort bietet zwar Schutz, kann aber die Infektion nicht verhindern (13).

Die weltweit hohe Inzidenz der *S. aureus*-Infektionen gekoppelt mit der zunehmenden Antibiotikaresistenz haben die Entwicklung von Impfstoffen gegen *S. aureus* vorangetrieben, allerdings blieb diese bisher ohne Erfolg (Tabelle 4) und (14). Es zeigt sich, dass eine Stimulation der Antikörperbildung nicht ausreichend ist und dass die vorhandenen präklinischen Modelle in ihrer Aussagekraft limitiert sind. Jüngste Untersuchungen zeigen außerdem, dass in gesunden Menschen die dominierende T-Zellantwort gegen *S. aureus* primär tolerogen ist (15). Für die zukünftige Impfstoffentwicklung bedeutet dies, dass der Impfstoff die bestehende Immunität qualitativ verändern müsste, um protektiv wirken zu können.

Tabelle 4: Impfstoffentwicklungen gegen *Staphylococcus aureus*

Erreger	Manifestation	Ziel	Impfstoffkandidaten	Spezifische Hürden
<b>Staphylococcus aureus</b>	Pneumonie, Sepsis, Wundinfektionen, Osteomyelitis	Opsonophagozytose	Kapselpolysaccharid-Konjugatimpfstoff*	(1) Phase III: keine klinische Evidenz für Wirksamkeit
			Adhäsionsfaktoren (IsdB)*	(2) Phase III: negativer Effekt der Impfung auf Überleben
			Ganzzellvakzine**	(3) Stammvariabilität
			PBP2a*** (Methicillinresistenz)**-DNA- und rekombinante Vakzine	(4) nur MRSA; Kreuzreaktivität mit Wildtyp-Penicillin-Bindeprotein?
		Opsonophagozytose + Toxinneutralisation	Kombinationsimpfstoffe**** aus Toxinen, Kapselpolysacchariden und Oberflächenproteinen	(5) Einsatz von neuen Adjuvantien

\* Phase III; klinische Entwicklung abgebrochen (14).

\*\* Frühe Entwicklungsstadien.

\*\*\* PBP2a: verändertes Penicillinbindeprotein (PBP).

\*\*\*\* Präklinik, Phase I oder II.



#### Herausforderung 4: Ältere Menschen als Zielgruppe

Aufgrund der demographischen Veränderungen verschieben sich die Altersindikationen für Impfstoffe. Zudem entstehen durch die ständig wachsenden Therapiemöglichkeiten für altersassoziierte Erkrankungen wie Krebs und einige Autoimmunerkrankungen auch neue Indikationen für eine Impfprävention bei Patienten mit therapiebedingter Immunsuppression oder Störung des protektiven Mikrobioms. Viele zugelassene Impfstoffe wurden an älteren Menschen klinisch geprüft, aber nicht spezifisch für alte Menschen entwickelt. Lediglich die Impfstoffprodukte gegen *Herpes Zoster* wurden spezifisch für diese Altersgruppe entwickelt.

Die altersabhängigen Veränderungen des Immunsystems sind kurz zusammengefasst gekennzeichnet durch eine Abnahme von Immunzellen, sowie eine verminderte Zytokinproduktion und Antigenpräsentation (16;17). Demgegenüber steht ein ausgebildetes und hochaffines T- und B-Zell-Repertoire, das bekannte spezifische Pathogene rasch erkennen und eliminieren kann. Folglich ist zu erwarten, dass im Alter Impfungen grundsätzlich weniger immunogen wirken und dass Auffrischimpfungen effektiver sein sollten als Primärimmunisierungen. Dieser Effekt zeigt sich z. B. bei Impfung gegen *C. difficile* (18). Daher sollte auch bei Impfungen gegen nosokomiale Infektionserreger eine möglichst frühzeitige Erstimmunisierung angestrebt werden. Jedoch zeigt sich, dass in klinischen Studien nur kurze Zeitintervalle zwischen Immunisierung, Boosterimpfung und Erkrankung eingeplant werden.

Damit besteht die wesentliche Herausforderung in der Impfstoffentwicklung für das ältere Patientenkollektiv darin, Impfstoffe zu entwickeln, die ausreichend immunogen wirken. Es zeichnet sich ab, dass hierfür neue Adjuvantien entwickelt und eingesetzt werden sollten (19;20). Neben dem stimulierenden Effekt auf das alternde Immunsystem hofft man, dass diese neuen Adjuvantien die präformierte, tolerogene Immunantwort gegen kolonisierende Bakterien dahingehend verändern, dass Infektionen effektiver abgewehrt werden. Allerdings befinden sich heute nur wenige moderne Adjuvantien bereits in zugelassenen Impfstoffen und klinischen Prüfungen, hauptsächlich weil die Anwendungssicherheit im Vergleich zu den herkömmlichen Hilfsstoffen noch gezeigt werden muss.

#### Herausforderung 5: Komplexität des Studiendesigns

Neben den besonderen, komplexen immunologischen Herausforderungen erweisen sich auch Design und Durchführung klinischer Prüfungen möglicher Impfstoffe gegen nosokomiale Erreger für Hersteller wie regulatorische Behörden als außerordentlich schwierig und als großes Hindernis (z. B. auch Kosten). Wie am Beispiel von *S. aureus* in Tabelle 4 dargestellt, zeigt gerade die späte Phase der klinischen Entwicklung die eigentliche Herausforderung: Hier wird in der Regel die Indikation erweitert, um höhere Patientenzahlen zu erreichen und spätestens bei fehlendem Nachweis der Wirksamkeit in Phase III wird üblicherweise die Produktentwicklung eingestellt. Die Ursachen für das Scheitern der klinischen Studien sind aber vielfältig und zum Teil durch die Charakteristika dieser Infektionen begründet.

Insbesondere die Einschlusskriterien, die Indikationsstellung und die klinischen Endpunkte müssen sorgfältig gewählt sein und bei Bedarf pathogenspezifisch definiert wer-

den. Darüber hinaus muss geprüft werden, ob eine Primärimpfung, z. B. bei stationärer Aufnahme, ausreichend ist, und ob Boosterimpfungen erforderlich sind und in welchen Abständen diese benötigt werden. Häufige Gründe für das Scheitern von solchen Studien sind in Tabelle 5 aufgeführt. Eine präzise Diagnostik, eine klare Eingrenzung der Zielgruppe und gut definierte klinische Endpunkte tragen wesentlich zum Studienerfolg bei. Die Kenntnis des immunologischen Korrelats der Protektion erleichtert die Suche nach präklinischen Modellen und erlaubt zudem, die *In-vivo*-Immunogenität zu messen, darauf basierend bei fehlendem klinischen Endpunkt die Wirksamkeit abzuschätzen und ggf. von einer Patientengruppe auf andere zu extrapolieren.

**Tabelle 5: Besonderheiten der Patientenrekrutierung und des Studiendesigns für die klinische Prüfung von Impfstoffen gegen nosokomiale Erreger**

Schritt	Problemstellung	Lösungsansätze
<i>Probandenrekrutierung</i>	beatmete Patienten sind nicht einwilligungsfähig, aber <i>informed consent</i> muss vor Studieneinschluss erfolgen	im Vorfeld Aufklärung von Angehörigen und Risikopatienten, früherer Studieneinschluss
<i>Auswahl Studienzentren</i>	unerwartet niedrige Rate an Infektionen in einem oder mehreren klinischen Studienzentren; dadurch unzureichende statistische Power der Studien	Auswahl der klinischen Studienzentren anhand der lokalen Epidemiologie, z. B. aufgrund des jährlichen Antibiotikaresistenzberichts
<i>Diagnostik</i>	sichere Unterscheidung von Kolonisierung und Infektion	Präzisionsdiagnostik, zum Ausschluss von Koinfektionen; invasive Diagnostik und Materialgewinnung (z. B. bronchoalveoläre Lavage)
<i>Studiendesign</i>	Zeitfenster zwischen Impfung und Erkrankung zu klein, um ausreichende Immunität zu gewährleisten	frühzeitige Identifizierung und Einschluss von Risikopatienten; längere Vorlaufzeiten
	Epidemiologie unvorhersehbar: Zeitpunkt der Erkrankung fällt nicht notwendigerweise in den Zeitraum der klinischen Studie	epidemiologische Studien und „Big Data“-Analysen zur Identifizierung von Risikopatienten für den Einschluss in pathogenspezifische Studien; bei bekanntem Korrelat der Protektion: Surrogatparameter für Immunogenität ermöglichen unter Umständen die Wirksamkeit auch ohne den klinischen Endpunkt abzuschätzen oder von einem Patientenkollektiv auf das andere zu extrapolieren
	zu weite Definition der klinischen Endpunkte, z. B. Beatmungspneumonie oder Sterblichkeit ohne Erregerbezug	Präzisierung des klinischen Endpunkts mit Bezug auf den Erreger; präzise und schnelle Diagnostik für Indikationsstellung und Koinfektionen; ggf. Rückgriff auf bzw. Erstellung von verlässlichen Fallbeschreibungen

Derzeit befinden sich neue, vielversprechende Impfstoffe gegen *C. difficile*- und *S. aureus*-Infektionen in klinischen Prüfungen (Tabellen 1 und 4) (2;3;14). Sind die klinischen Prüfungen erfolgreich, werden die Impfstoffe zugelassen und für Patienten verfügbar gemacht. Wie bei vielen anderen Arzneimitteln werden durch Impfprogramme und reale Anwendungsdaten Postmarketing-Studien angestoßen werden, die die Anwendbarkeit in

bestimmten Patientensubpopulationen prüfen und Indikationserweiterungen oder -einschränkungen begründen werden. Bei manchen Impfstoffen wird man folglich erst viele Jahre nach der Erstzulassung Vorteil und Nutzen der Impfung bewerten können.

## Fazit für die Praxis

Die Therapieunsicherheit durch zunehmend verbreitete Antibiotikaresistenzen stimuliert die Suche nach präventiven Ansätzen einschließlich Impfstoffentwicklungen gegen nosokomiale Erreger. Der Erfolg einer Impfung gegen nosokomiale Infektionserreger kann durch die Eradikation der Erregerreservoirs nicht erreicht werden. Vielmehr gilt es, die Prägung der Immunantwort gegen kolonisierende Infektionserreger zu verändern und in immunkompromittierten Patienten eine effektive Immunantwort hervorzurufen. Klar definierte Endpunkte, eine präzise Infektionsdiagnostik und gute Kenntnisse der lokalen Epidemiologie sind wichtige Voraussetzungen für die Aussagekraft von klinischen Studienergebnissen. Die Erforschung und Definition des immunologischen Korrelats der Protektion sowie die Entwicklung aussagekräftiger präklinischer Modelle

können die klinische Entwicklung erleichtern und voranbringen. Aufgrund des wachsenden Bedarfs und limitierter Therapieoptionen sind weitere Impfstoffentwicklungen für definierte Risikopatientengruppen und nosokomial bedeutsame bakterielle Erreger zu erwarten. Aktuell sind Impfstoffe gegen *C. difficile*- und *S. aureus*-Infektionen in der klinischen Prüfung, die die immunologischen Besonderheiten berücksichtigt haben (Tabellen 1 und 4) (2;3;14). Trotzdem wird sich erst nach der Zulassung zeigen, welche Indikationsstellungen und Impfschemata im klinischen Alltag praktikabel und erfolgreich sind. Eine Auswirkung auf die Antibiotikaresistenzlage, wie sie nach der Einführung der Pneumokokken-Konjugatimpfung beschrieben wurde (1), ist allerdings nur bei einem flächendeckenden oder sehr breiten Einsatz zu erwarten.

## Literatur

- 1 Imohl M, Reinert RR, van der Linden M: Antibiotic susceptibility rates of invasive pneumococci before and after the introduction of pneumococcal conjugate vaccination in Germany. *Int J Med Microbiol* 2015; 305: 776-783.
- 2 Knisely JM, Liu B, Ranallo RT, Zhou L: Vaccines for health-care-associated infections: promise and challenge. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 657-662.
- 3 Pletz MW, Uebele J, Gotz K et al.: Vaccines against major ICU pathogens: where do we stand? *Curr Opin Crit Care* 2016; 22: 470-476.
- 4 Sparrow E, Friede M, Sheikh M, Torvaldsen S: Therapeutic antibodies for infectious diseases. *Bull World Health Organ* 2017; 95: 235-237.
- 5 Ohwada A, Sekiya M, Hanaki H et al.: DNA vaccination by *mecA* sequence evokes an antibacterial immune response against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 767-774.
- 6 Senna JP, Roth DM, Oliveira JS et al.: Protective immune response against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in a murine model using a DNA vaccine approach. *Vaccine* 2003; 21: 2661-2666.
- 7 Haghghat S, Siadat SD, Rezayat Sorkhabadi SM et al.: Recombinant PBP2a as a vaccine candidate against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: immunogenicity and protectivity. *Microb Pathog* 2017; 108: 32-39.
- 8 Schmithausen RM, Schulze-Geisthoevel SV, Stemmer F et al.: Analysis of transmission of MRSA and ESBL-E among pigs and farm personnel. *PLoS One* 2015; 10: e0138173.
- 9 von Salviati C, Laube H, Guerra B et al.: Emission of ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* from pig fattening farms to surrounding areas. *Vet Microbiol* 2015; 30: 175: 77-84.
- 10 Lubbert C, Baars C, Dayakar A et al.: Environmental pollution with antimicrobial agents from bulk drug manufacturing industries in Hyderabad, South India, is associated with dissemination of extended-spectrum beta-lactamase and carbapenemase-producing pathogens. *Infection* 2017; 45: 479-491.
- 11 Coutte L, Loch C: Investigating pertussis toxin and its impact on vaccination. *Future Microbiol* 2015; 10: 241-254.
- 12 O'Hara AM, Shanahan F: The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006; 7: 688-693.
- 13 Wertheim HF, Vos MC, Ott A et al.: Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet* 2004; 364: 703-705.
- 14 Giersing BK, Dastgheyb SS, Modjarrad K, Moorthy V: Status of vaccine research and development of vaccines for *Staphylococcus aureus*. *Vaccine* 2016; 34: 2962-2966.
- 15 Bekerredjian-Ding I: Deciphering the significance of the T-cell response to *Staphylococcus aureus*. *Future Microbiol* 2017; 12: 1023-1026.
- 16 Shaw AC, Goldstein DR, Montgomery RR: Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 875-887.
- 17 Montecino-Rodriguez E, Berent-Maoz B, Dorshkind K: Causes, consequences, and reversal of immune system aging. *J Clin Invest* 2013; 123: 958-965.

(Zitate 18–20 siehe folgende Seite.)

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

Prof. Dr. med. Isabelle Bekerredjian-Ding, Langen  
isabelle.bekerredjian-ding@pei.de

- 18 Shin JH, High KP, Warren CA: Older is not wiser, immunologically speaking: effect of aging on host response to *Clostridium difficile* infections. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016; 71: 916-922.
- 19 McKee AS, Marrack P: Old and new adjuvants. *Curr Opin Immunol* 2017; 47: 44-51.
- 20 Black S, De Gregorio E, Rappuoli R: Developing vaccines for an aging population. *Sci Transl Med* 2015; 7: 281ps8.

# Sequenzielle Therapie beim kolorektalen Karzinom – eine Orientierung für den Nicht-Onkologen

Sequential therapy in colorectal carcinoma – an orientation for the non-oncologist

## Zusammenfassung

Jeder siebente Tumorpatient leidet an einem Kolonkarzinom. Diese Erkrankung ist daher auch im Behandlungsalltag des Nicht-Onkologen ständig präsent. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate für alle Stadien wurde durch Screeningprogramme und eine verbesserte Therapie auf aktuell 64 % erhöht. Diese aktuellen Therapien, die neben Operation und konventionellen Chemotherapeutika auch Antikörper und sogenannte zielgerichtete Therapien enthalten, sind Gegenstand dieser Arbeit.

Fibbe, C.

## Abstract

Every 7th tumor patient suffers from colon carcinoma. Hence, it is part of daily clinical practice even for the non-oncologists. The improvement of the five year survival rate for all patients to 64 % was achieved by screening programmes and a developing therapy. This article presents tumor stage and biomarkers oriented therapies which also contain antibody and so-called targeted therapies.

Mit fast 70.000 Neuerkrankungen pro Jahr ist das kolorektale Karzinom (KRK) im deutsch-sprachigen Raum bei Frauen die zweithäufigste und bei Männern die dritthäufigste Krebserkrankung (ca. 15 % aller Tumorerkrankungen) (1); das Lebenszeitrisiko an einem sporadischen KRK zu erkranken beträgt ca. 5–6 % (2). Das Hauptmanifestationsalter liegt nach dem 70. Lebensjahr, aber fast 10 % erkranken bereits vor dem 55. Lebensjahr.

Durch Screeningprogramme und verbesserte Therapieoptionen hat sich die altersstandardisierte Sterberate um über 30 % verbessert. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt über alle Stadien derzeit bei 64 %. Die Prognose von Patienten ist abhängig vom Stadium nach der UICC-Klassifikation (siehe Tabelle 1; UICC: Stadieneinteilung der „Union for International Cancer Control“). Biomarker und Genexpressionsmodelle erlauben heute jedoch eine über das TMN-Stadium hinausgehende differenzierte Einteilung kolorektaler Tumore. Daher tritt zunehmend auch in der Therapieplanung ein individualisiertes Vorgehen in den Focus.

## Therapie des Kolonkarzinoms

Der wichtigste Prognosefaktor – neben dem Tumorstadium – ist die adäquate operative Entfernung des Karzinoms (3). Für die Festlegung eines pN0-Stadiums müssen mindestens zwölf Lymphknoten (LK) entfernt werden, wobei die Anzahl der entfernten und untersuchten LK direkt mit der Prognose korreliert (4). Risikofaktoren im Stadium II sind Tumorperforation und Obstruktion, Invasion lymphatischer Gefäße (L0/L1), Invasion venöser Gefäße (V0/V1), eine perineurale Invasion (Pn0/Pn1), die Entdifferenzierung im Bereich der Invasionsfront und schlechter Differenzierungsgrad (G3-G4) sowie ein hoher präoperativer CEA-Spiegel.

Tabelle 1: Stadieneinteilung (TNM 2010) und Prognose beim kolorektalen Karzinom (5)

UICC-Stadium	TNM	Befund	Fünf-Jahres-Überlebensrate Kolon/Rektum [%]
0	Tis N0 M0	Carcinoma in situ/ intramukosales Karzinom	100/100
I	T1–2 N0 M0	Tumor beschränkt sich auf Mukosa und Submukosa (T1), maximal in die Muskularis (T2)	> 95/> 95
IIA	T3 N0 M0	Tumorinfiltration in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe	> 90/> 90
IIB	T4a N0 M0	Tumor perforiert das viszerale Gewebe	85–90/85
IIC	T4b N0 M0	Tumor infiltriert in angrenzende Organe/Strukturen	72/70
IIIA	T1–2 N1/N1c M0	LK-Metastasen unabhängig vom Primärtumor	83/55,1
	T1 N2a M0	N1: 1–3 LK	
IIIB	T2–3 N2a M0	N1a: 1 LK	64/35
	T1–2 N2b M0	N1b: 2–3 LK	
IIIC	T4a N2a M0	N1c: Satelliten im Fettgewebe	44/24,5
	T3-T4a N2b M0	N2: > 4 LK	
	T4b N1–2 M0	N2a: 4–6 LK N2b: ≥ 7 LK	
IVA	T1–4 N1–2b M1a	Fernmetastase (1 Organ) unabhängig vom T oder N	< 30
IVB	T1–4 N1–2b M1b	Fernmetastasen (≥ 2 Organe/Peritoneum) unabhängig vom T oder N	< 30

### Kontraindikationen einer adjuvanten Therapie

Kontraindikationen für eine adjuvante Chemotherapie sind nach der aktuellen S3-Leitlinie (6) ein schlechter Allgemeinzustand (WHO > 2), unkontrollierte Infektionen, Leberzirrhose Child B und C, schwere koronare Herzkrankheit oder Herzinsuffizienz (NYHA III und IV), präterminale Niereninsuffizienz, eingeschränkte Knochenmarksfunktion sowie andere die Lebenserwartung stark limitierende und die Therapiefähigkeit einschränkende Komorbiditäten oder das Unvermögen, regelmäßig Kontrolluntersuchungen wahrzunehmen.

### Medikamentöse Therapie

Momentan stehen zehn Substanzen zur medikamentösen Therapie des KRK zur Verfügung (siehe Tabelle 2):

- Vier **klassische Chemotherapeutika:**

zwei Fluoropyrimidine (oral Capecitabin, infusional 5-Fluorouracil), die orale Kombination aus Trifluridin und Tipiracil (TAS-102) sowie Irinotecan und Oxaliplatin.

- Sechs gezielt wirksame **Antikörper** oder sogenannte „**small molecules**“:
    - die EGFR-Antikörper Cetuximab und Panitumumab, nur wirksam bei Patienten mit KRAS- und NRAS-Wildtypen;
    - der VEGF-Antikörper Bevacizumab und der VEGFR-2-Antikörper Ramucirumab;
    - das Fusionsprotein (VEGFR-1 + -2 und IgG-Fc-Fragment) Afibercept.
- Ein Zusatznutzen des Thyrosinkinase-Inhibitors Regorafenib ist aus Sicht der AkdÄ für die Zielgruppe (Patienten, die für andere Therapien nicht/nicht mehr geeignet sind) nicht belegt (7). Die Substanz ist in Deutschland nicht auf dem Markt.

Der Einsatz dieser Substanzgruppen ist abhängig vom Tumorstadium. Bislang ist der Einsatz zielgerichteter Therapien auf metastasierte Stadien beschränkt.

**Tabelle 2: Zugelassene Medikamente in der Therapie des kolorektalen Karzinoms und deren Nebenwirkungen**

Substanz	Zulassung	Nebenwirkungen Grad 3/4
Afibercept	Metastasiertes kolorektales Karzinom; Zweitlinientherapie bei Progress unter oder nach einem oxaliplatinhaltigen Regime; in Kombination mit Chemotherapie (Irinotecan/5-FU/Folinsäure).	Hypertonie (+17,8 %), Blutungen (+1,3 %) (insbesondere Epistaxis), arterielle (+1,3 %) und venöse Thromboembolien (+1,6 %) sowie Proteinurie (+6,6 %). Seltene kritische Komplikationen sind arterielle, thromboembolische Ereignisse und Perforationen im Gastrointestinaltrakt.
Bevacizumab	Metastasiertes kolorektales Karzinom; Erst- (und Zweit-)linientherapie in Kombination mit Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie.	Hypertonie und Proteinurie. Seltene kritische Komplikationen: arterielle thromboembolische Ereignisse und Perforationen im Gastrointestinaltrakt.
Capecitabin	Adjuvant: Kolonkarzinom, Stadium III (Dukes C), metastasiertes kolorektales Karzinom.	Muskel- oder Gliederschmerzen, Abgeschlagenheit, Blutbildveränderungen, Infektionen, Störungen des Nervensystems, Halsschmerzen, Symptome des Magen-/Darmtrakts, Leber- und Nierenschäden, und Durchblutungsstörungen am Herzen bis hin zum Herzinfarkt. Seltener als bei 5-FU: Übelkeit und Stomatitis; häufiger: Hand-Fuß-Syndrom, Therapie: Uridin-haltige Creme.
Cetuximab	Metastasiertes kolorektales Karzinom mit RAS-Wildtyp; Erstlinientherapie in Kombination mit Chemotherapie, Zweitlinientherapie als Monotherapie nach Irinotecan und Oxaliplatin.	Akneförmige Dermatitis und Infusionsreaktionen; prophylaktische Therapie der akneförmigen Dermatitis: Doxycyclin oder Minocyclin; Prophylaxe von Infusionsreaktionen: Kortikosteroide und H1-Blocker.
5-FU	Fortgeschrittenes oder metastasiertes kolorektales Karzinom.	Siehe Capecitabin.
Folinsäure (FA)	Fortgeschrittenes oder metastasiertes kolorektales Karzinom in Kombination mit 5-FU.	
Irinotecan	Metastasiertes EGFR exprimierendes kolorektales Karzinom mit RAS-Wildtyp: Erstlinientherapie in Kombination mit 5-FU/FA, Erstlinientherapie in Kombination mit 5-FU/FA/Bevacizumab, Erstlinientherapie in Kombination mit Cetuximab, Erstlinientherapie in Kombination mit Capecitabin mit oder ohne Bevacizumab, Zweitlinientherapie als Monotherapie nach 5-FU.	Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) > 5 %; Diarrhoe, Übelkeit / Erbrechen, Neutropenie und neutropenisches Fieber; Prophylaxe früh-cholinerges Syndrom: Atropin sc., Therapie: Loperamid, Cave: Neutropenie: Antibiose erforderlich.
Mitomycin	Fortgeschrittenes kolorektales Karzinom.	Thrombozytopenie; seltene kritische Komplikation sind ein hämolytisch-urämisches Syndrom und Lungenfibrose.

Substanz	Zulassung	Nebenwirkungen Grad 3/4
Oxaliplatin	Adjuvant: Kolonkarzinom, Stadium III (Dukes C) in Kombination mit 5-FU/FA oder Capecitabin, metastasiertes kolorektales Karzinom.	Übelkeit/Erbrechen, Diarrhoe, Mukositis und Polyneuropathie, Prophylaxe: intravenöse Gabe von Kalzium und Magnesium kann das Polyneuropathierisiko nicht reduzieren.
Panitunumab	Metastasiertes kolorektales Karzinom mit KRAS-Wildtyp: Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOX, Zweitlinientherapie in Kombination mit FOLFIRI, Zweitlinientherapie als Monotherapie nach Versagen von Fluoropyrimidinen, Oxaliplatin und Irinotecan.	Akneförmige Dermatitis und Infusionsreaktionen; prophylaktische Therapie der akneförmigen Dermatitis: Doxycyclin oder Minocyclin.
Ramucirumab	Metastasiertes kolorektales Karzinom in Kombination mit FOLFIRI, nach Oxaliplatin- und Bevacizumab-haltiger Vortherapie.	Neutropenie (28 %), Hypertonie (11 %), Fatigue (12 %) und Diarrhoe (10 %).
TAS-102	Metastasiertes kolorektales Karzinom: Dritt- oder Viertlinientherapie nach Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie, nach Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Therapie, wenn Patienten dafür geeignet sind.	Neutropenie (38 %), Leukozytopenie (21 %), febrile Neutropenie, Anämie (18 %) und Thrombozytopenie (5 %), Cave: febrile Neutropenie (4 %): engmaschiges Monitoring des Blutbildes und ggf. eine Dosisreduktion.

### Therapie im Stadium I–IIA

In diesem Stadium, das bei 45 % aller Patienten mit KRK nachgewiesen wird, ist das Rezidivrisiko gering, sodass eine alleinige Operation ausreichend ist. Die Fünf-Jahres Überlebensrate beträgt 85–93 %.

### Therapie im Stadium IIB–IIC

Ca. 30 % aller Patienten im Stadium IIB/IIC erleiden nach kurativer R0-Resektion ein Tumorrezidiv. Der Nutzen einer generellen adjuvanten Therapie in diesem Stadium ist nicht geklärt. Beim Vorhandensein von Risikofaktoren, wie T4-Stadium, Tumorperforation/-eintritt, Ileus, Notoperation, < 12 untersuchte Lymphknoten, histopathologisch dokumentierte Lymph- und/oder Blutgefäßinfiltration sollte eine adjuvante Monotherapie mit einem Fluoropyrimidin verabreicht werden (6).

### Therapie im Stadium III

30 % aller Patienten mit einem KRK befinden sich bei Diagnosestellung im Stadium III. Der Überlebensvorteil durch eine adjuvante Chemotherapie liegt bei 15–20 % und ist daher Standard in diesem Stadium (8). Diese Prognoseverbesserung ist auch bei hoher chirurgischer Qualität nachweisbar. Dabei soll die Kombination aus einem Fluoropyrimidin und Oxaliplatin über drei bis sechs Monate eingesetzt werden. Entsprechend der XELOXA-Studie können sowohl das infusionale 5-Fluorouracil als auch das orale Fluoropyrimidin Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin verwendet werden (9). Um den potenziellen Überlebensvorteil auszuschöpfen, sollte die adjuvante Therapie innerhalb von vier bis sechs Wochen nach der Operation beginnen (10).



## Therapie im Alter

Das Lebensalter per se ist kein prognostisch relevanter Faktor. Die meisten Rezidive manifestieren sich innerhalb der ersten fünf Jahre, sodass auch ältere Patienten häufig das Rezidiv erleben und dadurch in Lebensqualität und Lebenserwartung beeinträchtigt sind.

**Es gibt daher prinzipiell für eine adjuvante Therapie keine Altersbegrenzung. Ein Behandlungsbenefit kann in allen Altersgruppen nachgewiesen werden (11). Limitierend sind immer Komorbidität und eine mutmaßlich niedrigere Lebenserwartung, unabhängig vom KRK.**

Allerdings ist für Oxaliplatin die Datenlage bei älteren Patienten limitiert und der Nutzen der Therapie wird durch die gesteigerte Toxizität gemindert oder sogar aufgehoben. Patienten mit biologisch (!) fortgeschrittenem Alter und/oder besonderen Risikofaktoren für Nebenwirkungen des Oxaliplatins (s. u.) sollten daher eher eine Fluoropyrimidin-Monotherapie erhalten.

## Spezifische Nebenwirkungen von Oxaliplatin und Capecitabin und zu beachtende Interaktionen

Eine **Oxaliplatin**-spezifische Nebenwirkung ist die von der kumulativen Dosis abhängige sensorische periphere Polyneuropathie; zunächst nur vorübergehend, während oder unmittelbar nach Applikation und meist nach Kälteexposition. Bei Fortsetzung der Behandlung kommt es zu einer anhaltenden sensorischen Polyneuropathie mit Taubheitsgefühl und Parästhesien, die zu Beeinträchtigungen bei Verrichtungen des täglichen Lebens führen kann. Präventive oder therapeutische Maßnahmen sind bislang wenig effektiv, sodass bei vorbestehenden neuropathischen Beschwerden der Einsatz von Oxaliplatin kontraindiziert ist.

**Capecitabin** ist ein Fluoropyrimidin, das oral eingenommen wird und somit keine Implantation eines Portsystems erfordert. Die patientenfreundliche orale Gabe birgt die Gefahr von Toxizitäten durch Einnahmefehler. Zu den häufigsten dosislimitierenden Nebenwirkungen gehören eine Stomatitis und das Hand-Fuß-Syndrom, welches ab einer Tagesdosis von 2500 mg/m<sup>2</sup> bei 60 % der Patienten auftritt: An Hand- und Fußinnenseiten kommt es zunächst zu Rötung, Schwellungen, Taubheitsgefühl und Kribbeln bis hin zu starken Schmerzen durch Blasen- und Ulcusbildung. Präventiv erfolgt eine Pflege der Haut mit fettenden Cremes und die Vermeidung von Verletzungen; therapeutisch kann Mapisal® oder Uridin-Salbe eingesetzt werden.

Von klinischer Relevanz sind Interaktionen mit Arzneimitteln oder Zusatzstoffen. So kann Folsäure die Toxizität von Capecitabin bedrohlich erhöhen: Z. B. sind Folsäure-haltige Vitaminsupplemente zu meiden! Cave: Folsäure ist oft in Haut-, Nagel- und Haarpräparaten und Bonbons enthalten, z. B. in „Nimm-2-Bonbons“.

Die gleichzeitige Einnahme von Virostatika wie Brivudin und Sorivudin ist strikt kontraindiziert und kann zu lebensbedrohlichen Komplikationen durch eine exzessive 5-FU-Toxizität führen.

## Therapie des Rektumkarzinoms

Kolon- und Rektumkarzinome zeigen viele Gemeinsamkeiten in Histologie und Ätiologie, unterscheiden sich aber in der Therapie im Stadium II und III aufgrund anatomischer Besonderheiten.

### Therapie im Stadium I

Im Stadium I sind analog zum Kolonkarzinom keine Systemtherapien indiziert. In Abhängigkeit vom Invasionsgrad des Tumors erfolgt entweder eine endoskopische (Low-risk-Situation) oder chirurgische Tumorsektion (High-risk-Situation).

### Therapie im Stadium II und III

Standard im UICC-Stadium II und III ist eine neoadjuvante Kurzzeitradiotherapie oder Radiochemotherapie (RCT). Bei Tumoren im oberen Rektumdrittel wird eine primäre Operation mit gegebenenfalls adjuvanter Therapie analog zum Kolonkarzinom als potenziell gleichwertig diskutiert.

Bei primär nicht R0-resektablen Tumoren sollte immer eine neoadjuvante RCT erfolgen. Nach neoadjuvanter RCT, die als Chemotherapie lediglich eine Fluoropyrimidin-Monotherapie (infusional oder oral) enthält, ist die adjuvante CTx mit vier Zyklen fester Bestandteil der postoperativen Nachbehandlung. Bei klinisch kompletter Remission (cCR) nach neoadjuvanter RCT kann trotz guter Daten der Verzicht auf eine OP nicht generell empfohlen werden, da die Bildgebung keinen sicheren Nachweis einer cCR erlaubt. Im Falle eines Lokalrezidivs nach Operation sollte eine erneute Operation und bei nicht vorbestrahlten Patienten auch die Radiotherapie als Optionen interdisziplinär besprochen werden.

## Therapie des metastasierten KRK (mKRK) Stadium 4

Mehr als 50% aller kolorektalen Karzinome metastasieren im Verlauf der Erkrankung. Während früher diese Patienten als palliativ eingestuft wurden, kann man heute davon ausgehen, dass bei ca. 25% der Patienten mit sogenannter limitierter Metastasierung (isoliert hepatisch/pulmonal) ein kuratives Potenzial besteht. In dieser Patientengruppe ist eine optimale, individuell zugeschnittene Therapieplanung wesentlich (12). Dabei richten sich die Therapiestrategien immer stärker an der molekularen Stratifizierung des Tumors aus.

So helfen Antikörper gegen den Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor (EGFR) nur den Patienten mit Tumoren ohne KRAS- und NRAS-Mutationen (ca. 50% aller Patienten mit KRK). Sie sind daher auch nur für diese Patienten zugelassen. Unter EGFR-Therapie kann es durch Mutationen zu erworbenen Resistenzen kommen, die einen Wechsel der Therapie erforderlich machen. Der Mutationsstatus wird aus Tumorgewebe bestimmt. Möglicherweise wird er zukünftig an im Blut zirkulierenden Tumorzellen messbar sein („liquid biopsy“) (13).

Bislang war bei Wildtyp-Tumoren die EGFR-Inhibition zusätzlich zur Kombinationschemotherapie Standard in der Erstlinientherapie des mKRK. Neuere Daten weisen darauf hin, dass die Lokalisation des Tumors einen wesentlichen Einfluss hat auf Prognose und Ansprechen auf eine Kombinationstherapie mit monoklonalen Antikörpern. Die Arbeits-

gemeinschaft Internistische Onkologie in der deutschen Krebsgesellschaft (AIO) hat hieraus bereits eine Empfehlung abgeleitet (14): bei linksseitigen Tumoren und RAS-Wildtyp Kombination aus EGFR-Inhibitoren plus Chemotherapie, bei rechtsseitigen Tumoren unabhängig vom RAS-Status Bevacizumab-haltiges Regime.

### **Unabhängig vom molekularen Subtyp des KRK werden Patienten mit mKRK in vier Subgruppen unterteilt:**

#### **Gruppe 1:**

Patienten mit primär technisch resektablen Leber- und/oder Lungenmetastasen.

#### **Gruppe 2:**

Patienten mit potenziell resektablen Leber- und/oder Lungenmetastasen bei Ansprechen auf eine systemische Therapie.

#### **Gruppe 3:**

Patienten ohne Option für eine Resektion mit tumorbedingten Symptomen, Organkomplikationen oder raschem Progress.

#### **Gruppe 4:**

Patienten mit multiplen nicht resektablen Metastasen, ohne tumorbezogene Symptome oder Organkomplikationen und/oder mit schwerer Komorbidität.

### **Therapie Gruppe 1**

Eine Resektion von Fernmetastasen (synchron oder metachron) in Leber oder Lunge ist dann indiziert, wenn nach Beurteilung durch einen in der Metastasen-Chirurgie erfahrenen Chirurgen der Primärtumor und die Metastasen vollständig (R0) resektabel sind. Eine Entscheidungshilfe kann z. B. der Fong-Score sein (15). Voraussetzungen sind eine ausreichende Restfunktion des Organs, keine schweren Komorbiditäten und ein guter Allgemeinzustand des Patienten ((ECOG Performance Status: 0–2; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group). Eine neoadjuvante Chemotherapie erfolgt in dieser Situation aktuell nur innerhalb von Studien.

Da nach kurativer Resektion nur etwa 15–30 % der Patienten langfristig rezidivfrei bleiben, sollte nach erfolgter R0-Resektion eine adjuvante Therapie analog der Behandlung im UICC-Stadium III erfolgen (6).

### **Therapie Gruppe 2**

Bei ca. 25–35 % der Patienten mit primär nicht resektablen Metastasen gelingt es mit einer medikamentösen Vorbehandlung, die Metastasengröße soweit zu reduzieren, dass sich ein kurativer Ansatz ergeben kann. Dabei werden in der Regel Kombinationen aus einem monoklonalen Antikörper und zwei bis drei Chemotherapeutika eingesetzt (FOLFOX, FOLFIRI oder FOLFOXIRI).

- **RAS-Wildtyp:** Cetuximab oder Panitumumab in Kombination mit 5-FU und Irinotecan (FOLFIRI), oder mit Oxaliplatin (FOLFOX).
- **RAS-mutiert:** 5-FU, Oxaliplatin und Irinotecan (FOLFOXIRI) oder FOLFOX plus Bevacizumab.

Aufgrund der chemotherapieinduzierten, insbesondere auch hepatischen Nebenwirkungen und gesteigerter perioperativer Morbidität wird die Therapie nur bis zum Erreichen einer

technischen Operabilität durchgeführt (zwei bis sechs Monate mit Re-Staging alle acht bis zehn Wochen) (16). Da der Stellenwert einer CTx nach R0/R1-Resektion nicht gesichert ist, bleibt die postoperative Fortführung der Therapie eine Einzelfallentscheidung.

### Therapie Gruppe 3

Diese Patienten benötigen bei tumorbedingten Symptomen und/oder raschem Progress ebenfalls eine intensivierete Chemotherapie. Da hier aber eine palliative Situation besteht, sollte die Auswahl der Chemotherapie anhand von Vorerkrankungen (u. a. Diabetes mellitus, Leberschädigung, Polyneuropathie), Allgemeinzustand des Patienten und zu erwartendem Nebenwirkungsprofil getroffen werden. Sinnvoll ist hier ein Step-down-Konzept mit dem Ziel einer initial raschen Tumorregression. Hier gelten die Empfehlungen wie in der Gruppe 2. Die optimale Dauer einer Induktionstherapie ist unklar, sollte aber drei bis sechs Monate nicht überschreiten. Bei Erreichen einer Krankheitskontrolle sollte dann eine intensitätsreduzierte Erhaltungstherapie für eine langfristige Tumor- und Krankheitskontrolle, Symptomverbesserung und Erhaltung der Lebensqualität durchgeführt werden. Bei Progress unter der Erhaltungstherapie kann die jeweils ursprüngliche Erstlinientherapie wieder eingesetzt werden.

### Therapie Gruppe 4

Therapieziel bei diesen oligosymptomatischen Patienten ist eine Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens bei geringer Toxizität und Aufrechterhaltung einer guten Lebensqualität.

Eine Kombinationstherapie ist in jedem Falle einer Monotherapie vorzuziehen (17). Eine gut verträgliche Therapieoption ist die Kombination von Capecitabin oder 5-FU mit Bevacizumab. Grundsätzlich wird eine Chemotherapie bis zum nachweisbaren Progress fortgeführt. Bei stabilem Krankheitsverlauf unter der Therapie können Therapiepausen erwogen werden.

**Zweitlinientherapie:** Nach Progress wird in der Regel zunächst mit Ausnahme des Fluoropyrimidins kein Chemotherapeutikum aus der Erstlinientherapie weitergeführt. Oxaliplatin wird durch Irinotecan ersetzt oder umgekehrt. Bei den zielgerichteten Therapien wird bei Patienten mit RAS-Wildtypen, die in der Erstlinie keinen EGFR-Antikörper erhalten haben, Cetuximab oder Panitumumab eingesetzt, während bei Patienten mit RAS-Mutationsstatus Bevacizumab beibehalten (18) werden kann („treatment beyond progression“). Für Aflibercept, das eine Zulassung hat in Kombination mit FOLFIRI bei Patienten, die nicht (mehr) für die Behandlung mit einem Oxaliplatin-haltigen Protokoll geeignet sind, besteht aus Sicht der AkdÄ ein allenfalls geringer Zusatznutzen bei relevanten Nebenwirkungen (19). Für eine weitere Option, nämlich die Kombination des VEGFR-2-Antikörpers Ramucirumab mit FOLFIRI (20) bewertet die AkdÄ die aktuelle Studienlage wegen methodischer Schwächen als unzureichend, um einen Zusatznutzen belegen zu können (21). Der Stellenwert des vom RAS-Status unabhängigen Kombinationspräparats TAS-102 (Kombination aus Trifluoridin und dem Abbauehemmer des Trifluoridins dem Tiparacilhydrochlorid) (22) jenseits von ersten positiven Studienergebnissen muss abgewartet werden.

**Künftige Konzepte:** DNA-Mismatch-Reparatur (MMR) defiziente Tumoren, die 5–10 % aller Patienten mit mKRK ausmachen, produzieren viele immunologisch „auffällige“ Proteine, die als „nicht-selbst“ erkennbare Antigene das Immunsystem gegen den Tumor stimulieren können. Checkpoint-Inhibitoren wie die Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab und Nivolumab setzen hier an. Trotz einer Zulassung in den USA ist der klinische Stellenwert dieses Behandlungsansatzes nicht klar. Gesichert ist allerdings, dass wir durch diese Therapien mit ungewohnten und ausgeprägten immunvermittelten Nebenwirkungen konfrontiert werden (23). Selektionierte Patienten zeigen bestimmte Mutationsmuster mit HER2-Überexpression (bislang relevant bei Mamma- und Magenkarzinom). Eine Kombinationstherapie, die eine HER2-Blockade einschließt, scheint bei dieser Patientengruppe in ersten Studien einen Überlebensvorteil zu ermöglichen (24;25).

### Fazit für die Praxis

Die Therapie des kolorektalen Karzinoms hat sich in den letzten 15 Jahren kontinuierlich verbessert und zu einer deutlichen Verlängerung des Langzeitüberlebens geführt. Neben verfeinerten klassischen Behandlungsstrategien (z. B. Ersatz von infusionalem 5-FU durch

Capecitabin) und neuen Substanzen stehen molekular definierte Therapiekonzepte im Vordergrund (z. B. FOLFOXIRI + Bevacizumab bei mKRK mit BRAF-Mutation), die eine zunehmende Individualisierung der Therapie ermöglichen.

### Literatur

- 1 Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.): Krebs in Deutschland 2011/2012. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 10. Ausgabe; Berlin: Robert Koch-Institut, 2015.
- 2 Force USPST: Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008; 149: 627-637.
- 3 Renzulli P, Laffer UT: Learning curve: the surgeon as a prognostic factor in colorectal cancer surgery. *Recent Results Cancer Res* 2005; 165: 86-104.
- 4 Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL et al.: Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2912-2919.
- 5 Wittekind C, Meyer H-J (Hrsg.): TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage; Weinheim: Wiley-VCH Verlag, 2010.
- 6 Pox C, Aretz S, Bischoff SC et al.: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom Version 1.0 – Juni 2013 AWMF-Registernummer: 021/007OL. *Z Gastroenterol* 2013; 51: 753-854.
- 7 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: "Regorafenib (Neubewertung nach Fristablauf) (Stivarga®), Nr. 352, A15-43, Version 1.0, 23.12.2015": <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Regorafenib/Regorafenib-NB.pdf>. Berlin, 25. Januar 2016.
- 8 Andre T, Boni C, Navarro M et al.: Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3109-3116.
- 9 Haller DG, Tabernero J, Maroun J et al.: Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1465-1471.
- 10 Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ et al.: Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 2335-2342.
- 11 Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD et al.: A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1091-1097.
- 12 Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A et al.: ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012; 23: 2479-2516.
- 13 Bettgeowda C, Sausen M, Leary RJ et al.: Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med* 2014; 6: 224ra24.
- 14 Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V., Arbeitsgruppe Kolon-/Rektum-/Dünndarntumoren: Statement der AIO-KRK-Leitgruppe zur Wahl der Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom ohne Nachweis einer RAS Mutation unter Berücksichtigung der primären Tumorlokalisation: [http://www.aio-portal.de/tl\\_files/aio/stellungnahmen/Statement%20der%20AIO\\_update%20Oktober%202016.pdf](http://www.aio-portal.de/tl_files/aio/stellungnahmen/Statement%20der%20AIO_update%20Oktober%202016.pdf). Berlin, 31. Oktober 2016.
- 15 Fong Y, Fortner J, Sun RL et al.: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309-318; discussion 318-321.
- 16 Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D et al.: Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2065-2072.

(Zitate 17–25 siehe folgende Seite.)

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

Dr. med. Christiane Fibbe, Hamburg  
c.fibbe@ik-h.de

- 17 Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA et al.: Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 143-152.
- 18 Bennouna J, Sastre J, Arnold D et al.: Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 29-37.
- 19 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V "Aflibercept (Zaltrap®), Nr. 165, A 13-08, Version 1.0, 29.05.2013": <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Aflibercept/Zaltrap/Aflibercept-EB.pdf>. Berlin, 24. Juni 2013.
- 20 Taberero J, Yoshino T, Cohn AL et al.: Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 499-508.
- 21 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: "Ramucirumab neues Anwendungsgebiet: KRK (Cyramza®), Nr. 401, A16-10, Version: 1.0, Stand: 30. Mai 2016": <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Ramucirumab/Ramucirumab-IE-KRK.pdf>. Berlin, 22. Juni 2016.
- 22 Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A et al.: Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 1909-1919.
- 23 Le DT, Uram JN, Wang H et al.: PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509-2520.
- 24 Siena S, Sartore-Bianchi A, Trusolino L et al.: Therapeutic dual inhibition of HER2 pathway for metastatic colorectal cancer (mCRC): The HERACLES trial. *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl. 3): 565.
- 25 Hurwitz H, Raghav KPK, Burris HA et al.: Pertuzumab + trastuzumab for HER2-amplified/overexpressed metastatic colorectal cancer (mCRC): Interim data from MyPathway. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl. 4): 676.

# Medizinalhanf in der Inneren Medizin, Schmerzmedizin und Palliativmedizin

Medical cannabis in internal medicine, pain medicine and palliative care

## Zusammenfassung

Seit März 2017 können Ärzte Cannabis in Form getrockneter Blüten (sogenannter Medizinalhanf) unter bestimmten Umständen verschreiben. Die Evidenzbasierung für den Einsatz von Medizinalhanf in der Inneren Medizin, Schmerz- und Palliativmedizin ist unzureichend. Wissenschaftlich fundierte Dosierungsschemata liegen nicht vor. Die Applikation von Medizinalhanf als Tee oder über einen Vaporisator ist umständlich.

Häuser, W.

## Abstract

Since March 2017, German physicians can prescribe dried cannabis flowers (medical cannabis) under certain circumstances. The evidence for the use of medical cannabis in internal medicine, pain medicine and palliative care is insufficient. No scientifically well-founded dosage schedules are available. The application of medical cannabis as tea infusion or by a vaporisator is cumbersome.

## Cannabis und Cannabinoide

Die Blüten und blüthenahen Blätter der weiblichen Hanfplanze *Cannabis sativa* enthalten etwa 500 unterschiedliche Komponenten, darunter etwa 100 Cannabinoide. Die am besten untersuchten Cannabinoide sind  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD). THC hat analgetische und psychotrope Eigenschaften. CBD hat antiinflammatorische und schmerzmodulatorische Wirkungen. Der menschliche Organismus stellt körpereigene Cannabinoide her (sogenannte Endocannabinoide). Das Endocannabinoidsystem spielt eine wichtige Rolle in der autonomen und neuroendokrinen Stressreaktion. Die getrockneten Blätter und Blüten (Marihuana) und das aus Pflanzenteilen zu Platten oder Blöcken gepresste Harz (Haschisch) von *Cannabis sativa* werden seit ca. 5000 Jahren sowohl zu medizinischen als auch Rauschzwecken verwendet (1).

## Die rechtliche Situation

Mit dem Inkrafttreten des Gesetzes zur „Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften“ vom 10. März 2017 können Ärzte cannabisbasierte Arzneimittel in Form von Cannabis als getrocknete Blüten (sogenannter Medizinalhanf oder medizinisches Cannabis), standardisierter pflanzlicher Extrakte (Dronabinol als Rezepturazneimittel, THC/CBD als Fertigarzneimittel) bzw. als synthetisch hergestellte Cannabisanaloga (Nabilon) zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnen. Durch den in § 31 SGB V neu eingefügten Absatz 6 haben Versicherte mit einer schwerwiegenden Erkrankung einen Anspruch auf Versorgung mit Cannabis in Form von getrockneten Blüten oder Extrakten in standardisierter Qualität sowie auf Versorgung mit Arzneimitteln mit den Wirkstoffen Dronabinol oder Nabilon, wenn

1. eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung
  - a) nicht zur Verfügung steht oder
  - b) im Einzelfall nach der begründeten Einschätzung der behandelnden Vertragsärztin oder des behandelnden Vertragsarztes unter Abwägung der zu erwartenden Nebenwirkungen und unter Berücksichtigung des Krankheitszustandes der oder des Versicherten nicht zur Anwendung kommen kann;
2. eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf oder auf schwerwiegende Symptome besteht.

Die Leistung bedarf einer Genehmigung der Krankenkasse, die vor Beginn der Leistung zu erteilen ist. Über den Antrag auf Genehmigung ist von der Krankenkasse innerhalb von drei Wochen nach Antragseingang sowie fünf Wochen bei Einholung einer gutachterlichen Stellungnahme des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung zu entscheiden. Im Rahmen der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung nach § 37b SGB V muss die Krankenkasse innerhalb von drei Tagen nach Antragseingang zu entscheiden (2).

Im Folgenden werden die Probleme im Zusammenhang mit der Verordnung von Medizinalhanf dargestellt.

### Unzureichende Quantität und Qualität der Evidenz

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency) fordert für die Zulassung eines Arzneimittels bei chronischen Schmerzen mindestens zwei ausreichend gewertete randomisierte und kontrollierte Studien (RCT) mit einer Studiendauer von mindestens zwölf Wochen. Eine ausreichend gewertete Studie liegt nach den Kriterien der Pain Palliative and Supportive Care Group der Cochrane Collaboration bei einer Teilnehmerzahl von mindestens 50 Teilnehmern pro Studienarm vor. Dieses Kriterium wird von Medizinalhanf bei keiner Indikation der Inneren Medizin, Schmerz- und Palliativmedizin erfüllt (3).

Bei neuropathischen Schmerzen liegt eine systematische Übersichtsarbeit mit Analyse individueller Patientendaten von fünf RCTs mit 178 Patienten mit Polyneuropathien unterschiedlicher Genese (in zwei Studien HIV-assoziiert) vor. Die meisten Studienteilnehmer hatten in der Vergangenheit Cannabis zu Freizeit Zwecken geraucht. Die Studiendauer lag zwischen einem Tag und zwei Wochen. Medizinalhanf wurde als Joint (Zigarette mit Tabak vermischt) oder ohne Zusatz über eine Pfeife geraucht bzw. über einen Vaporisator inhaliert. Die THC-Konzentrationen lagen zwischen 1,3 % und 9,4 %. Weitere Analgetika waren erlaubt. Die Autoren errechneten eine Number needed to treat for an additional benefit (NNTB) für eine Schmerzreduktion von mindestens 30 % im Vergleich zu Placebo von 5,6 (95 % Konfidenzintervall (CI) 3,4–14). Die Autoren führten keine quantitative Synthese der Häufigkeit von Nebenwirkungen und der Abbruchrate von Nebenwirkungen durch. Sie berichteten deskriptiv, dass die meisten Nebenwirkungen (Angst, Desorientierung, Konzentrationsstörungen, Benommenheit) mild waren. Psychoaktive Effekte („High“-Gefühl) wurden häufiger bei höheren als bei niedrigen THC-Dosen berichtet (4).



Eine RCT verglich Medizinalhanf zweimal pro Tag als Zigarette einer Cannabissorte mit 23 % THC-Gehalt im Vergleich zu einer nicht THC-haltigen Zigarette bei 21 Patienten mit Morbus Crohn mit einer Studiendauer von acht Wochen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Remissionsrate und in der Häufigkeit von Nebenwirkungen, jedoch eine signifikante ( $p < 0,05$ ) Reduktion von Bauchschmerzen und eine Besserung des Appetits unter Medizinalhanf (5).

An einer dreiwöchigen RCT mit 67 Patienten mit HIV-assoziiierter Kachexie, die vor der Ära der hochaktiven antiretroviralen Therapie durchgeführt wurde, wurden Marihuana-Zigaretten mit 3,95 % THC-Gehalt bis zu dreimal pro Tag, Dronabinol oral dreimal 2,5 mg pro Tag und Placebo verglichen. Die Patienten nahmen unter Marihuana (3 kg) und Dronabinol (3,2 kg) statistisch signifikant mehr Gewicht zu als in der Placebogruppe (1,1 kg) (6).

Weitere randomisierte, kontrollierte Studien mit Medizinalhanf bei Indikationen der Inneren Medizin, Schmerz- und Palliativmedizin liegen nicht vor.

Eine kanadische prospektive einjährige Beobachtungsstudie verglich 215 Patienten mit nichttumorbedingten Schmerzen, die mit standardisiertem Medizinalhanf (12,5 % THC-Gehalt) behandelt wurden, mit 216 Schmerzpatienten, die kein Medizinalhanf erhielten. Bei 39 % der Patienten lag ein neuropathischer, bei 16 % ein nozizeptiver und bei 45 % ein nozizeptiver-neuropathischer Schmerz vor. Die Mehrzahl der Patienten in beiden Gruppen erhielt gleichzeitig Opioide. Die mittlere Tagesdosis von Medizinalhanf mit einem 12,5 % THC-Gehalt lag bei 2,5 g (Minimum 0,1 g, Maximum 14 g). In der Cannabisgruppe zeigte sich eine statistisch signifikante Schmerzreduktion im Vergleich zur Ausgangsmessung (-0,92 Punkte auf einer elfstufigen Skala [95 % CI -0,62 bis -1,23]), nicht jedoch in der Kontrollgruppe (-0,18 [95 % CI 0,13 bis -0,49]). Das Ausmaß der Schmerzreduktion von  $< 1$  Punkt ist klinisch nicht relevant. Die Rate von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen unter Medizinalhanf war erhöht (adjustierte Inzidenzrate 1,73 [95 % CI 1,41–2,13]), aber nicht die schwerwiegender Nebenwirkungen (adjustierte Inzidenzrate 1,08 [95 % CI 0,57–2,04]). Nur 7 % der Patienten in der Cannabisgruppe waren „cannabisnaiv“ im Vergleich zu 64 % der Kontrollgruppe. Die Autoren räumten ein, dass ihre Studie keine Aussage über die Sicherheit von Medizinalhanf bei cannabisnaiven Patienten mit chronischen nichttumorbedingten Schmerzen zulässt (7).

An einer israelischen einjährigen Beobachtungsstudie nahmen 216 Patienten mit nichttumorbedingten Schmerzen (häufigste Diagnosen: chronische muskuloskelettale Schmerzen in mehreren Körperregionen; neuropathische Schmerzen) mit Medizinalhanf teil. Die durchschnittliche monatliche Dosis lag bei 43 g (unterschiedliche THC-Konzentrationen). Die Reduktion des Schmerzintensitätsscores von im Median 7,50 auf einer elfstufigen Skala (95 % CI 6,75–7,75) auf 6,25 (95 % CI 5,75–6,75) war klinisch relevant. 5,3 % der Patienten beendeten die Studie wegen Nebenwirkungen. Die Rate schwerer Nebenwirkungen lag bei 1 % (8).

Die Zulassung eines Arzneimittels wäre bei einer solch unzureichenden Datenlage von der Europäischen Arzneimittel-Agentur abgelehnt worden.

## Dosierung

Wissenschaftlich fundierte Dosierungsschemata inklusive der Konzentrationen von THC und CBD und ihrem Mischungsverhältnis gibt es nicht. Der THC-Gehalt der in Deutschland rezeptierfähigen Cannabissorten liegt zwischen < 1 % und 22 % und der CBD-Gehalt zwischen < 0,1 % und 10 %. In den verfügbaren RCTs und Kohortenstudien lag der THC-Gehalt der Cannabisblüten zwischen 2,5 % und 12,5 % (3). Die durchschnittliche tägliche Dosis von Cannabisblüten lag bei den beiden Beobachtungsstudien zwischen 1,5 g und 2,5 g pro Tag (7;8). Die Spannweiten waren jedoch beträchtlich.

Auch zur Häufigkeit der Anwendung gibt es keine wissenschaftlich fundierten Empfehlungen. Sie kann von ein- bis mehrmals täglich variieren.

## Applikation: Rauchen, Inhalieren, Tee trinken oder Kekse backen?

Die in Cannabis überwiegend als Carbonsäuren vorliegenden Wirkstoffe werden erst durch Erhitzen in die pharmakologisch wirksamen Formen umgewandelt. Oberhalb von 185 °C verdampfen Cannabinoide, und freies THC und CBD bilden sich aus den Säurevorstufen. Daher sind nur Applikationsformen sinnvoll, bei denen der Patient Cannabisblüten thermisch behandelt. Wie der Patient Cannabisblüten anwenden soll, ob als Inhalation oder in oraler Form, obliegt grundsätzlich der Entscheidung des Arztes (9).

Der Wirkeintritt und die -dauer unterscheiden sich nach Art der Anwendung stark. Bei Inhalation werden Cannabinoide schnell resorbiert: Schon innerhalb von einer bis zwei Minuten ist die Wirkung zu spüren, wobei der maximale Effekt nach 15 Minuten erreicht wird. Die Wirkung hält bis zu vier Stunden an. Werden Cannabinoide dagegen oral aufgenommen, dauert der Wirkeintritt 30 bis 90 Minuten. Der maximale Effekt wird nach zwei bis drei Stunden erreicht. Die Wirkung klingt nach vier bis acht Stunden ab (9).

Beim Rauchen von Cannabisblüten in Kombination mit Tabak entstehen schädliche Verbrennungsprodukte. Daher hat sich die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gegen die Einnahme von Cannabisblüten als „Joint“ (gemischt mit Tabak) ausgesprochen (2). Auch beim Rauchen von Cannabis ohne Tabak entstehen Verbrennungsprodukte, welche die Schleimhaut schädigen können.

Als Applikationsformen bieten sich die Inhalation mittels eines Verdampfers oder das Teetrinken an. Das DAC/NRF (Deutscher Arzneimittelkodex/Neues Rezepturformularium) hat zwei Rezepturvorschriften für „Cannabisblüten zur Inhalation nach Verdampfung“ entwickelt. Zur Inhalation stehen spezielle Verdampfer (Vaporisatoren) zur Verfügung, mit deren Hilfe eine bestimmte Menge Cannabis erhitzt und so in die aktive Form überführt und inhaliert werden kann. Vaporisatoren erhitzen Cannabisblüten auf die gewählte Temperatur, üblicherweise 210 °C. Es entsteht ein inhalierbares Aerosol, das von den Lungenbläschen aufgenommen werden kann. Die systemische Bioverfügbarkeit von THC aus Cannabisblüten betrug in Studien bei korrekter Applikation etwa 29 % bis 40 %. Der Verdampfer muss bei jeder Anwendung mit neuen Cannabisblüten beschickt werden. Patienten sollten nur solche Verdampfer verwenden, die verlässlich arbeiten und als Medizinprodukt in Verkehr sind. Derzeit sind in Deutschland nur zwei Geräte zugelassen: Der stationär zu verwendende Volcano Medic® und der transportable Mighty Medic®. Im Hilfsmittel-Verzeichnis des GKV-Spitzenverbandes sind Vaporisatoren für Cannabis bis-

lang nicht aufgeführt. Deshalb ist hier ein Einzelfallantrag bei der zuständigen Krankenkasse erforderlich (9). Die Benutzung von Vaporisatoren ist für Menschen, die keine Erfahrungen mit diesen Geräten zum Freizeitgebrauch von Cannabis haben, schwierig.

Für „Cannabisblüten zur Teezubereitung“ hat das DAC/NRF ebenfalls Rezepturvorschriften zur Verfügung gestellt. Für diese Zubereitung gibt der Patient Cannabisblüten in kochendes Wasser und hält den Ansatz über 15 Minuten am Sieden. Der standardmäßige Ansatz beträgt 1 g Cannabis pro 1 l Wasser. Die relative Ausbeute an THC beträgt nur etwa 5 %, die sich bei einer Kochzeit von 60 Minuten um das Eineinhalbfache erhöht. Dies erklärt sich durch die begrenzte Wasserlöslichkeit der Cannabinoide und den bei 100 °C nur langsam verlaufenden Decarboxylierungsreaktionen. Der Tee kann in einer Thermoskanne aufbewahrt werden. Dem Tee soll Sahne zugesetzt werden, damit sich die schlecht wasserlöslichen Cannabinoide im Getränk lösen (9).

Das Einbacken von getrockneten und erhitzten Cannabisblüten in Kekse wird nicht empfohlen, da die aufgenommene Dosis pro Anwendung noch schlechter vorhersehbar ist als bei Inhalation.

### **Eine genaue Dosierung von Medizinalhanf ist nicht möglich**

Nur wenige Patienten verfügen über eine Feinwaage, um die Einzeldosis exakt zu bemessen. Die Dosierung der Cannabisblüten erfolgt daher meist „nach Gefühl“. Die Resorption der Cannabisinhaltsstoffe beim Rauchen oder Inhalieren ist sehr stark abhängig von der Inhalationstiefe.

### **Medizinalhanf oder standardisierte Extrakte bzw. Fertigarzneimittel?**

Die (etwas) bessere Datenlage (2), die bessere Dosierbarkeit, das Vorliegen von in Studien überprüften Dosierungen und die einfachere Applikation als Kapsel oder Tropfen sprechen für den Einsatz standardisierter Extrakte bzw. Fertigarzneimittel. Seit Oktober 2017 können auch sogenannte Vollspektrumextrakte mit standardisiertem Gehalt von THC und/oder CBD und sämtlichen weiteren Wirkstoffe der Cannabisblüten zur oralen Applikation als Rezepturarzneimittel verschrieben werden. Aufgrund der langsameren Resorption und längeren Wirkdauer ist das Risiko einer missbräuchlichen Verwendung standardisierter Extrakte bzw. Fertigarzneimittel theoretisch geringer als bei der Inhalation von Cannabisblüten.

### **Fahrtüchtigkeit**

Die Bundesregierung hat auf eine Anfrage der Linken am 05.04.2017 mitgeteilt, dass „Cannabispatienten“ am Straßenverkehr teilnehmen können, sofern sie aufgrund der Medikation in ihrer Fahrfähigkeit nicht eingeschränkt sind. Patienten drohe keine Sanktion nach dem Straßenverkehrsgesetz, wenn Cannabis aus der bestimmungsmäßigen Einnahme eines für einen konkreten Krankheitsfall verschriebenen Arzneimittels herrührt (10).

## Wirtschaftlichkeitsgebot und Regressforderungen

Auch bei der Verordnung von cannabishaltigen Arzneimitteln gilt das Wirtschaftlichkeitsgebot. Die Verordnung von cannabishaltigen Medikamenten geht in das Verordnungsvolumen des Arztes ein. Die Tagestherapiekosten der einzelnen cannabisbasierten Arzneimittel liegen bei einem Vergleich entsprechender Höchstmengen bei 12,42 Euro für Sativex®, 18,97 Euro für Dronabinolrezeptur, 83,60 Euro für Cannabisblütenrezeptur und 102,60 Euro für Canemes®. Selbst bei einer von den Krankenkassen genehmigten Therapie mit cannabishaltigen Arzneimitteln besteht für die verordnenden Ärzte eine Regressgefahr (11).

Für die Cannabisverordnung gelten die Regelungen der Wirtschaftlichkeitsprüfung nach § 106 SGB, d. h. die frühere Richtgrößenprüfung soll durch regionale Wirtschaftlichkeitsvereinbarungen abgelöst werden. Um das Regressrisiko bei Cannabisverordnungen abzuschätzen, wird ein Blick in die Systematik der Wirtschaftlichkeitsprüfung des zuständigen KV-Bezirks empfohlen.

### Fazit für die Praxis

Die Evidenzbasierung für Medizinalhanf (Cannabisblüten) in der Schmerz-, Palliativ-, und Inneren Medizin ist unzureichend.

Der Einsatz von Medizinalhanf in der Schmerz-, Palliativ-, und Inneren Medizin ist daher als individueller Heilversuch anzusehen.

Wissenschaftlich fundierte Dosierungsschemata für Cannabisblüten stehen nicht zur Verfügung.

Die Zufuhr von Cannabisblüten gemischt mit Tabak (Joint) wird aus gesundheitlichen Gründen nicht empfohlen.

Die Zufuhr von Cannabisblüten über einen Verdampfer oder als Tee ist umständlich.

Die Verordnung von cannabishaltigen Arzneimitteln wird für das Arzneimittelbudget des Arztes berücksichtigt.

### Literatur

- 1 Fitzcharles MA, Häuser W: Cannabinoids in the management of musculoskeletal or rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep* 2016; 18: 76.
- 2 Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 06.03.2017. *BGBL* 2017, 11: 403-406.
- 3 Häuser W, Fitzcharles MA, Radbruch L, Petzke F: Cannabinoide in der Schmerz- und Palliativmedizin: Eine Übersicht von systematischen Übersichtsarbeiten und von prospektiven Beobachtungsstudien. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 627-634.
- 4 Andrae MH, Carter GM, Shaparin N et al.: Inhaled cannabis for chronic neuropathic pain: a meta-analysis of individual patient data. *J Pain* 2015; 16: 1221-1232.
- 5 Naftali T, Mechulam R, Lev LB, Konikoff FM: Cannabis for inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2014; 32: 468-474.
- 6 Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ: Shortterm effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2003; 139: 258-266.
- 7 Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet JP; COMPASS study team: Cannabis for the management of pain: assessment of safety study (COMPASS). *J Pain* 2015; 16: 1233-1242.
- 8 Haroutounian S, Ratz Y, Ginosar Y et al.: The effect of medicinal cannabis on pain and quality-of-life outcomes in chronic pain: a prospective open-label study. *Clin J Pain* 2016; 32: 1036-1043.
- 9 Bussik D, Eckert-Lill C: Cannabis als Medizin. Was kommt auf die Apotheken zu? <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=67762>. *Pharmazeutische Zeitung* 2017; Heft 8.
- 10 Deutscher Bundestag: Cannabispatienten dürfen Autofahren: [http://www.bundestag.de/presse/hib/2017\\_04/-/502018](http://www.bundestag.de/presse/hib/2017_04/-/502018). *Gesundheit/Antwort* vom 5. April 2017 (hib 225/2017).
- 11 Überall M: Neues aus der Schmerzmedizin. *Schmerzmedizin* 2017; 33: 44-45.

### Interessenkonflikte

W. Häuser erhielt ein persönliches Vortragshonorar von Grünenthal.

Prof. Dr. med. Winfried Häuser, Saarbrücken  
whaeuser@klinikum-saarbruecken.de

# Hantavirale Erkrankungen

## Infections with hantavirus

### Zusammenfassung

Übersicht über Hantavirus-Erkrankungen: Inzidenz, Subtypen, Diagnostik, Therapie und Prophylaxe werden diskutiert.

### Abstract

Review of infections with hantavirus: incidence, subtypes, diagnosis, therapy and prophylaxis are discussed.

Wichmann, D.

### Einleitung

Der Name Hantavirus geht zurück auf den Hantaan-Fluß im Grenzgebiet zwischen Nord- und Südkorea. Hier waren während des Koreakrieges einige hundert US-Soldaten an einem bis dahin unbekanntem hämorrhagischen Fieber mit Nierenversagen erkrankt. Im Jahre 1978 gelang es Ho Wang Lee den verursachenden Erreger in Form eines Bunyavirus zu isolieren (1). Die Übertragung der Viren erfolgt durch Inhalation von getrocknetem Kot oder Urin infizierter Nagetiere. Die Nagetiere scheinen nicht klinisch zu erkranken, jedoch deuten Untersuchungen darauf hin, dass die Infektion mit einer verminderten Fruchtbarkeit einhergeht. Evolutionsgeschichtlich ist eine enge Koevolution zwischen den Erregern und ihrem jeweiligen Primärwirt zu verzeichnen. Verwandte Nagetierspezies können zwar experimentell infiziert werden, spielen in der Natur als Überträger aber zumeist keine Rolle. Mensch-zu-Mensch-Übertragungen sind prinzipiell möglich, jedoch extrem selten beobachtet worden. Für den in Deutschland dominanten Puumala-Subtyp kann deshalb die Rötelmaus (*Myodes glareolus*) als alleiniger Überträger angesehen werden. Die Isolation und Anzucht der Viren ist schwierig und nur unter hohen Sicherheitsstandards möglich, weshalb Aussagen zur Verbreitung der Viren zu einem großen Teil auf serologischen Untersuchungen beruhen. Hiernach scheint es so zu sein, dass Hantaviren weltweit vorkommen. Die durch sie hervorgerufenen Erkrankungen lassen sich im wesentlichen in zwei Gruppen unterteilen:

- hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom (HFRS) und
- hantavirales pulmonales Syndrom (HPS).

Ersteres wird durch die asiatisch-europäischen Subtypen verursacht, letzteres durch die auf dem amerikanischen Kontinent beheimateten Subtypen.

### Durch Hantaviren verursachte Erkrankungen

#### 1. HFRS

Die Erkrankung beginnt meist plötzlich mit Fieber, Übelkeit, Kopfschmerzen, Myalgien und Schüttelfrost. Schwere abdominale Schmerzen und Myalgien sind vergesellschaftet mit zunehmendem Auftreten von Übelkeit und Erbrechen. Außerdem kann es zu flächigen Blutungen im Bereich der Extremitäten, des Stammes und der Schleimhäute des Nasenrachenraumes kommen. Laborchemische Untersuchungen ergeben in der Regel

eine leicht ausgeprägte Leukozytose mit reaktiver Linksverschiebung, gepaart mit einer Thrombozytopenie, einem leicht erhöhten Hämatokrit und einem Anstieg des Serumkreatinins. Zwischen Tag drei und sieben tritt häufig eine Verschlechterung der klinischen Symptomatik mit Kreislaufschock, Hypotension, Tachykardien und Flüssigkeitsextravasation auf. Laborchemisch lassen sich eine ausgeprägte Leukozytose mit Linksverschiebung, steigender Hämatokrit (Volumenverlust in den dritten Raum), eine moderate Thrombozytopenie (bis ca. 50.000/ $\mu$ l), Störungen der plasmatischen Gerinnung, Hämaturie sowie beginnende Proteinurie registrieren. In der Folge kommt es aufgrund eines ausgeprägten Tubulusschadens zum oligurischen Nierenversagen mit Anstieg der Retentionswerte. In dieser Phase auftretende Hirn- oder Magen-Darm-Blutungen haben eine schlechte Prognose. Die Letalitätsraten betragen abhängig von Virussubtyp und der Möglichkeiten der medizinischen Versorgung bis zu 25 %. Bei den durch den Puumala-Subtyp verursachten Erkrankungen in Mittel- und Nordeuropa liegt sie bei unter 1 %, bei den durch den Dobrava-Belgrad-Subtyp verursachten Erkrankungen in Zentral- und Südosteuropa bei rund 3 %. Bei den durch die europäischen Subtypen verursachten Erkrankungen ist zwar auch eine Thrombozytopenie nachweisbar, ausgeprägte Blutungsneigungen sind aber zumeist nicht vorhanden. Historisch wird diese Variante auch als *Nephropathia epidemica* bezeichnet. Die abschließende Heilung kann mehrere Monate in Anspruch nehmen, wobei es zumeist zu einer kompletten Ausheilung der Krankheit kommt, wenn nicht durch Einblutungen oder Infarzierungen sekundäre Organschäden eingetreten sind. Krüger und Kollegen haben die lokale Situation in Deutschland unlängst zusammengefasst (2). Für die Puumala- und Dobrava-Belgrad-Subtypen sind keine renalen Folgeschäden bekannt. Besonders eindeutig zeigten dies Studien in Puumala-Virus (PUUV)-Endemiegebieten, wo in einem großen Kollektiv chronisch niereninsuffizienter Patienten die Häufigkeit der PUUV-Antikörper genauso groß war wie im nicht erkrankten Kontrollkollektiv.

## 2. HPS

Bei den auf dem amerikanischen Kontinent vorkommenden Formen dominiert neben unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Myalgien, Schwäche, Schwindel, abdominalen Schmerzen und Dyspnoe ein schweres Lungenversagen, welches je nach Subtyp und Region mit Letalitätsraten von bis zu 70 % auftritt. Laborchemisch sind eine Thrombozytopenie, ein gesteigerter Hämatokrit, eine Leukozytose mit reaktiver Linkverschiebung, leicht erhöhte Serumkreatininwerte sowie eine eingeschränkte plasmatische Gerinnung auffällig. Zeichen von Hämorrhagien werden jedoch eher selten gefunden. Im Gegensatz zum HFRS kommt es normalerweise nicht zu einer wesentlichen Beteiligung der Niere.

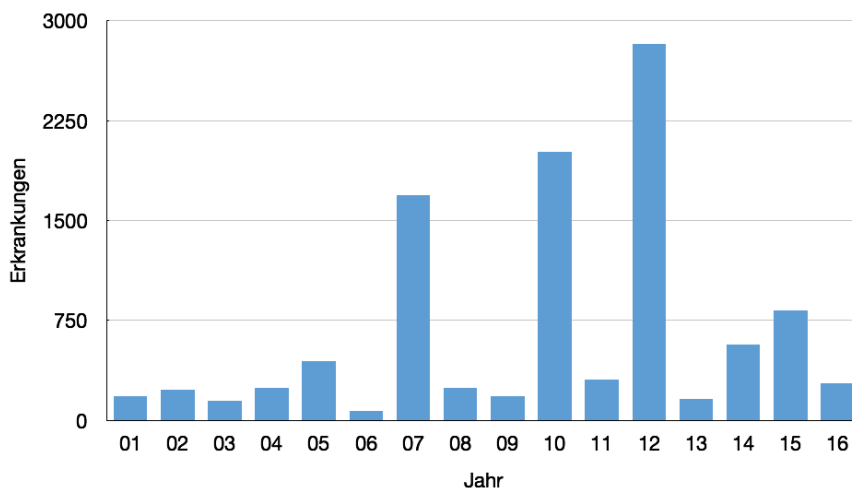
### Diagnostik und Meldepflicht

Prinzipiell stehen zum Infektionsnachweis drei Verfahren zur Verfügung: Virusanzucht, Nukleinsäureamplifikationsverfahren und immunologische Nachweismethoden (3).

- Die Virusanzucht ist kein Routineverfahren, da sie zeitaufwändig und nur in speziellen Sicherheitslaboren möglich ist. Außerdem ist zum Zeitpunkt der klinischen Präsentation zumeist kein Virus mehr nachweisbar.

- Nukleinsäureapplikationsverfahren sind prinzipiell weniger aufwändig als die Virusanzucht, jedoch ist hier ebenso die fehlende Nachweisbarkeit zum Zeitpunkt der klinischen Präsentation das Hauptproblem.
- Somit stellt in der klinischen Routine der Nachweis von Antikörpern (IgM/IgG) das Routineverfahren dar. IgM-Antikörper sind 14 Tage nach Infektion nachweisbar, IgG-Antikörper circa drei Wochen nach Infektion. Neben einigen In-house-Tests in spezialisierten Laboren, sind mittlerweile auch kommerzielle ELISA-Tests im Einsatz.

In Deutschland sind hantavirale Erkrankungen nach § 6 Infektionsschutzgesetz (IfSG) namentlich meldepflichtig bei Verdacht, Nachweis oder Tod einer hämorrhagischen Erkrankung, sowie nach § 7 IfSG bei direktem oder indirektem Infektionsnachweis. Die generelle Meldepflicht besteht jedoch erst seit 2001, sodass wir die Zahlen zur Epidemiologie erst seit diesem Zeitpunkt vergleichen können. Hierbei wird deutlich dass alle vier bis fünf Jahre ein deutlicher Anstieg der Infektionszahlen zu verzeichnen ist (siehe Abbildung 1). Dies geht nach epidemiologischen Beobachtungen am ehesten auf Schwankungen in der Rötelmaus-Population zurück. In Jahren, in denen die Mauspopulation stark anwächst, ist die Expositionsgefahr bei Aktivitäten im Garten oder Wald, zum Beispiel beim Reinigen von Unterständen oder Gartenhäuschen, deutlich erhöht. Im vergangenen Jahr 2017 ist insbesondere in den süddeutschen Endemiegebieten Baden-Württemberg und Bayern wieder ein deutlicher Anstieg der Meldezahlen zu verzeichnen gewesen. Auch wenn die Zahlen noch nicht abschließend vorliegen, gehen die Behörden von bis zu 3000 Fällen für 2017 aus. Aufgrund der häufig milden Verlaufsform dürfte die Zahl der tatsächlichen Infektionen aber weit höher liegen.



**Abbildung 1: Anzahl der seit Beginn der Meldepflicht an das Robert Koch-Institut gemeldeten hantaviralen Erkrankungen (nach (5)).**

Bei der *Nephropathia epidemica* kommen differenzialdiagnostisch neben klassischen nephrologisch/rheumatologischen Diagnosen (Glomerulonephritiden, unspezifischer Infekt plus diabetische/hypertensive Nephropathie) auch infektiologische Ursachen wie eine Leptospirose infrage. Letztere ist anamnestisch besonders zu beachten, da hier die Exposition (Garten, Feld, Wald) identisch sein kann.



## Therapie, Prophylaxe und Prävention

Szabò hat in einem aktuell erschienenen Übersichtsartikel eine gute Zusammenstellung der Therapie- und Prophylaxemöglichkeiten veröffentlicht (4). Nachfolgend soll in Kürze auf die für Deutschland relevanten Aspekte eingegangen werden.

### 1. Therapie

Wie bei der Mehrzahl der durch Viren verursachten Erkrankungen steht uns keine spezifische Therapie zur Verfügung. Ribavirin (zugelassen für die chronische Hepatitis C) wurde bei schweren HFRS-Verlaufsformen als „Universal“-Virustatikum off-label eingesetzt und zeigt in Zellkultur auch einen wachstumshemmenden Effekt, die klinische Relevanz ist aber unklar. Der Umstand, dass zum Zeitpunkt der Diagnose zumeist schon kein Virus mehr nachweisbar ist, lässt vermuten, dass die Pathologie dann nicht mehr durch virustatische Medikamente beeinflusst werden kann. Des Weiteren scheint vor dem Hintergrund der zumeist milde verlaufenden Puumala-Infektionen der Einsatz einer potenziell stark nebenwirkungsbehafteten Therapie wenig sinnvoll.

### 2. Prophylaxe und Prävention

Ein kommerzieller Impfstoff ist aktuell nicht erhältlich, sodass der Fokus auf der Expositionsvermeidung liegt. Hierfür gibt es eine Reihe guter Empfehlungen (6;7). Bei der klinischen Versorgung von HFRS-Patienten ist, sofern die Einhaltung von allgemeinen Hygienevorschriften gewährleistet wird, eine Isolierung nicht notwendig. Eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung wurde bis heute nur bei südamerikanischen Viren (HPS) beobachtet. Dies ist aber eher die Ausnahme als die Regel.

#### Interessenkonflikte

D. Wichmann erhielt persönliche Honorare für Beratertätigkeiten und Honorare für Referententätigkeiten von MSD, Gilead und Pfizer. Reisekosten erhielt er von Gilead und MSD.

## Fazit für die Praxis

Hantaviren werden durch Nagetiere übertragen, kommen weltweit vor und rufen je nach Subtyp unterschiedlich schwer verlaufende Erkrankungen hervor. Die *Nephropathia epidemica* genannte mitteleuropäische Variante stellt eine eher milde Verlaufsform dar, die zumeist durch allgemeines Krankheitsgefühl und reversible Nierenfunktionseinschränkungen geprägt ist. Differenzial-

diagnostisch steht die Leptospirose, neben nephrologischen Diagnosen, im Vordergrund. Expositionsprophylaxe bei Risikotätigkeiten wird empfohlen, impfstoff- oder virusspezifische therapeutische Möglichkeiten stehen zum aktuellen Zeitpunkt nicht zur Verfügung. Die Erkrankung ist nach § 6 und § 7 IfSG meldepflichtig.

#### Literatur

- 1 Lee HW, Vaheeri A, Schmaljohn CS: Discovery of hantaviruses and of the Hantavirus genus: personal and historical perspectives of the Presidents of the International Society of Hantaviruses. *Virus Res* 2014; 187: 2-5.
- 2 Kruger DH, Ulrich RG, Hofmann J: Hantaviruses as zoonotic pathogens in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 461-467.
- 3 Mattar S, Guzman C, Figueiredo LT: Diagnosis of hantavirus infection in humans. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015; 13: 939-946.
- 4 Szabo R: Antiviral therapy and prevention against hantavirus infections. *Acta Virol* 2017; 61: 3-12.
- 5 Robert Koch-Institut: Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2016: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch\\_2016.pdf](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2016.pdf). Berlin 2017.
- 6 Centers for Diseases Control and Prevention: Hantavirus: <https://www.cdc.gov/hantavirus/>. Letztes Review: 1. November 2012; Stand: 6. April 2017.
- 7 Robert Koch-Institut: Wie vermeide ich Hantavirus-Infektionen?: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/Hantavirus/Merkblatt\\_PDF.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/Hantavirus/Merkblatt_PDF.html). Berlin, 23. September 2010.

PD Dr. med. Dominic Wichmann, Hamburg  
d.wichmann@uke.de



# Opioidrotation in der Praxis – was, warum und wie?

Switching opioid medication in practice – what, why and how?

## Zusammenfassung

Opioide spielen in der Behandlung von Tumor- und Nichttumorschmerzen eine wichtige Rolle. Häufig werden aber Opioidwechsel durchgeführt, z. B. wegen Interaktionen, hohen Dosierungen oder Nebenwirkungen. Hierfür erfolgt in der Praxis eine Opioidrotation, bei der die Opioidtagesdosis zunächst mittels entsprechender Äquivalenzdosen in die Morphindosis umgerechnet wird. Diese Äquivalenzdosen weisen häufig eine größere Spannweite auf, welche in der Praxis je nach Morbidität des Patienten mitberücksichtigt werden muss, denn hieraus resultieren immer wieder z. T. bedrohliche Komplikationen. Nach der Kalkulation der entsprechenden Tagesdosis des neuen Opioids sollte diese um 25–50 % reduziert und entsprechend über den Tag verteilt werden. Optional kann die retardierte Medikation um ein Sechstel der errechneten Tagesmedikation in unretardierter Form ergänzt werden, um dann im weiteren Schritt die tatsächliche Dosis in der Praxis zu ermitteln. Die Sicherheit der Opioidmedikation würde deutlich davon profitieren, wenn sich Äquivalenzdosierungen oder -empfehlungen einfach verfügbar in Fachinformationen/Beipackzetteln finden würden.

Schnabel, A.

Rittner, H. L.

## Abstract

Opioids play an important role in cancer pain and non-cancer pain therapy. Changes of opioid medication are routinely performed, e. g. due to drug interactions or adverse events. In daily practice, opioid rotations include a calculation of the appropriate morphine dose with morphine equivalents. However, these equivalents have large ranges, which can be very important especially in patients with comorbidities and a high risk for serious opioid related adverse events. After calculation, the new opioid daily dose should be reduced by 25–50 % and should be distributed over the day. Optionally, short-acting opioids (~1/6 of the new calculated daily opioid dose) could be added in order to establish the new real daily opioid dose. However, opioid rotations are currently not without risks, because information about the morphine equivalents are not routinely given within the official drug descriptions provided by the pharmaceutical industry.

## Einleitung

Knapp 8 % der Bevölkerung in Deutschland leiden an chronischen nichttumorbedingten Schmerzen, die sie deutlich beeinträchtigen. Dass dieser sehr häufig mit Opioiden behandelt wird, zeigt in Deutschland der Anteil von Opioidverschreibungen für Nichttumorschmerz, der aktuell Schätzungen zufolge bei 77 % liegt (1). In der Tumorschmerzbehandlung ist die Verschreibung von Opioiden Standard und kommt bei der überwiegenden Zahl der Patienten regelhaft zum Einsatz. Allerdings ist die Langzeitanwendung von Opioiden insbesondere beim Nichttumorschmerz sehr umstritten (2). So zeigt eine aktuelle prospektive Untersuchung bei chronischen Schmerzpatienten, die über einen langen Zeitraum eine stabile Opioiddosis einnahmen, einen dosisabhängigen Anstieg der Schmerzintensität, eine stärkere Beeinträchtigung im täglichen Leben, eine geringere Lebensqualität, ein stärkeres Angstvermeidungsverhalten sowie letztlich eine stärkere Inanspruchnahme des Gesundheitssystems (3). Außerdem zeigen Studien, dass diese Patienten stärker von Depressionen, einem höheren Risiko für Suizidalität sowie von der Entwicklung eines Abhängigkeitssyndroms betroffen sein können (4;5).

Die kürzlich veröffentlichte Leitlinie zur Langzeitanwendung von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen liefert eine differenzierte Analyse der aktuellen Studienlage und gibt entsprechende Empfehlungen (6-8). Im Rahmen der Erstellung dieser Leitlinie wurden mögliche Therapieindikationen definiert, aber auch Vergleiche zwischen den einzelnen Präparaten bzw. mit anderen Therapien bei speziellen Indikationen analysiert. Insgesamt gilt bei allen Indikationen die Empfehlung, Opiode für einen definierten Zeitraum und nicht allein zu verordnen, sondern nur zusammen mit Therapien, bei der die Patienten selbst aktiv mitarbeiten (körperliches Training, Entspannungstraining etc.).

Während beim Nichttumorschmerz Opioidwechsel aufgrund von auftretender Toleranz nötig sind, wechseln 21–44 % der Krebspatienten im Laufe der Behandlung das Opioid (9), um die beste Balance zwischen Wirkung und Nebenwirkung zu gewährleisten. Ziel dieser Arbeit ist es deshalb aufzuzeigen, was man unter einer Opioidrotation versteht, warum diese nötig ist und wie diese in der Praxis durchgeführt werden sollte.

### Umrechnung von Opioiden in Morphinäquivalente

Unter einer Opioidrotation versteht man eine Einstellung auf ein anderes Opioid mit dem gleichen Wirkmechanismus (Pharmakodynamik) – in der Regel Agonisten am  $\mu$ -Opioidrezeptor (MOR). Umgerechnet wird in die neue Opioidmedikation mittels der entsprechenden Morphinäquivalente, da traditionell Morphin – als ältestes verfügbares Opioid – als Referenzsubstanz gilt. Die im Internet verfügbaren Opioidumrechnungstabellen und Opioidrechner (z. B. (10)) weisen teilweise allerdings große Unterschiede in den angegebenen Äquivalenzdosen auf. Sie sind also vor unkritischer Nutzung unbedingt zu prüfen. Dies liegt zum einen daran, dass die Daten zu Umrechnungsdosen überwiegend bei Patienten mit Tumorschmerzen erhoben wurden und deshalb nur bedingt auf Patienten mit Nichttumorschmerzen extrapoliert werden können. Zum anderen besteht ein klarer Konsens, dass aufgrund großer interindividueller Unterschiede, die zum Teil auch genetisch determiniert sind, eine passende Dosis nicht für jeden Patienten vorhergesagt werden kann. Die in der folgenden Tabelle angegebenen Äquivalenzdosen lehnen sich an die Empfehlungen der Steuergruppe der LONTS-Leitlinie (LONTS: Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen) (11) sowie den Empfehlungen des National Health Service (NHS) von Großbritannien (12) zur Opioidumrechnung bei Palliativpatienten an (Tabelle 1). Allerdings fehlen diese Hinweise sehr oft in den entsprechenden Fachinformationen. Dieser Umstand trägt zu Unsicherheiten und Umrechnungsfehlern bei, die zum Teil zu schwerwiegenden Komplikationen führen (z. B. Atemdepression).

### Indikationen für Opioidrotationen

Es gibt verschiedene Gründe, die eine Umrechnung der Opioiddosis notwendig machen. Einerseits kann bei der OpioidEinstellung die Änderung des Wirkstoffes notwendig werden – meist aus pharmakokinetischen Gründen, wie Umstellung von parenteral auf oral etc. Andererseits kann eine Opioidrotation dazu genutzt werden, Nebenwirkungen zu reduzieren oder die analgetische Wirkung zu verbessern. Dazu gehören intolerable, therapieresistente Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, Müdigkeit, Obstipation, Harnverhalt, Juckreiz, Verwirrtheit, Halluzinationen sowie Hautreaktionen auf Opioidpflaster.

Tabelle 1: Morphinäquivalenzdosen

Opioid	Umrechnungsfaktor laut LONTS-Leitlinie bzw. NHS	Fachinformation
Morphin oral retardiert/unretardiert	1	
Fentanyl TTS	1 : 100	Der Hersteller empfiehlt eine Konversion 1 : 150 bei Opioidrotation und instabilen Patienten bzw. 1 : 100 bei stabilen Patienten. <sup>1</sup>
Buprenorphin TTS	1 : 75	Die relative Potenz von Buprenorphin in unterschiedlichen Darreichungsformen und verschiedenen klinischen Situationen ist in der Literatur wie folgt beschrieben worden: <sup>2</sup> Morphin peroral: Buprenorphin intramuskulär als 1 : 67 bis 150 (Einmalgabe; Akutschmerzmodell), Morphin peroral: Buprenorphin sublingual als 1 : 60 bis 100 (Einmalgabe, Akutschmerzmodell, Mehrfachgabe, chronischer Schmerz, Tumorschmerz), Morphin peroral: Buprenorphin transdermal als 1 : 75 bis 115 (Mehrfachgabe, chronischer Schmerz).
Buprenorphin sublingual	1 : 80	Bisher wurden keine Studien zu Äquivalenzdosen zu Morphin publiziert. Entsprechend liegen keine Angaben von den Herstellern vor.
Hydromorphon oral retardiert/unretardiert	1 : 5–7,5	Hersteller empfehlen eine Äquivalenzdosis zu oralem Morphin von 1 : 5–10. <sup>3</sup>
Oxycodon oral retardiert/unretardiert	1 : 2	Hersteller empfehlen eine Äquivalenzdosis von 1 : 1,5–2. <sup>4</sup>
Tilidin oral retardiert	10 : 1	Laut Fachinformation keine Angabe zur Äquivalenzdosis.
Tramadol oral retardiert/unretardiert	10 : 1	Hersteller empfehlen eine Äquivalenzdosis 10–7 : 1. <sup>5</sup>
Tapentadol oral	2,5 : 1	Laut Fachinformation keine Angabe zur Äquivalenzdosis. <sup>6</sup>

<sup>1</sup> Aliud Pharma GmbH: Fentanyl AS TTS: <https://www.gelbe-liste.de/> (Zugriff: 27. Oktober 2017).

<sup>2</sup> Grünenthal GmbH: Transtec Pro TTS: <https://www.gelbe-liste.de/> (Zugriff: 27. Oktober 2017).

<sup>3</sup> Napp Pharmaceuticals Ltd.: SPC Palladone (hydromorphe) capsules: <http://www.medicines.org.uk/emc/> (Zugriff: 27. Oktober 2017).

<sup>4</sup> Wintrop Arzneimittel GmbH: Oxycodon retard: <https://www.zentiva.de/produkte/Oxycodon-HCl-Winthrop/Downloads?id=6cd5c2e9-c2cc-45d1-b0a4-a5bda38fbc70> (Zugriff: 27. Oktober 2017).

<sup>5</sup> Grünenthal GmbH: Tramadol long retard: <https://www.gelbe-liste.de/> (Zugriff: 27. Oktober 2017).

<sup>6</sup> Grünenthal GmbH: Palexia retard: <https://www.gelbe-liste.de/> (Zugriff: 27. Oktober 2017).

LONTS: Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen; NHS: National Health Service.

Oft erfolgt die Rotation auch bei einem fraglichen Therapieansprechen und damit einer hohen Opioiddosis. Damit vergesellschaftet kann eine opioidinduzierte Hyperalgesie sein, die sich klinisch oft in einem brennenden Ganzkörperschmerz äußert. Weitere Indikationen für eine Opioidrotation sind Medikamenteninteraktionen sowie Veränderungen der Leber- und/oder Nierenfunktion. Aber auch die Darreichung kann eine Indikation für den Wechsel sein, beispielsweise bei Schluckbeschwerden die Rotation auf ein Pflaster oder umgekehrt die Rotation auf orale Opioide wegen der besseren Steuerbarkeit.

Es gibt im klinischen Alltag oft Situationen, in der von oral auf parenteral bzw. von parenteral auf oral umgerechnet werden muss. Oft ist damit ein Wechsel des Wirkstoffes verbunden, sodass die unten genannten Empfehlungen, aus Sicherheitsgründen nur 50–70 % der errechneten Dosis zu geben, hier ebenfalls gelten.

Ein Wechsel eines Opioids führt oft dazu, dass die Schmerzlinderung verbessert und/oder unerwünschte Nebenwirkungen verringert werden. Dazu gibt es allerdings keine randomisierten verblindeten Studien. Die empirisch und in der klinischen Praxis oft verbesserte Schmerzlinderung könnte zum einen daran liegen, dass verschiedene Opioid unterschiedliche intrazelluläre Signalkaskaden aktivieren. Dabei geht es voranging um G-Protein-Aktivierung und die beta-Arestin-Rekrutierung; aber auch Rezeptorphosphorylierung und Internalisierung sind wichtige unterschiedliche Signalwege. Während der erstere (G-Protein-Aktivierung) für die analgetische Wirkung zuständig ist, wird letzterer (beta-Arestin-Weg) für unerwünschte Wirkungen verantwortlich gemacht (sogenannter „biased agonism“) (13). Bisher fehlt allerdings eine genaue Analyse, welche klinisch gebräuchlichen Opioid welche Signalwege präferenziell aktivieren. Es ist aber durchaus auch möglich, dass das verbesserte Outcome nach der Opioidrotation einfach nur auf einer verbesserten Verträglichkeit infolge einer Dosisreduktion beruht.

### Praktisches Vorgehen bei der Opioidrotation

Zunächst sollte die Gesamtdosis des Opioids erhoben werden. Unbedingt muss die Bedarfsmedikation von Opioiden mit eingerechnet werden. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass eine genaue Angabe dem Arzt hilft, damit weder unter- noch überdosiert wird. Dann sollte die Dosis anhand einer Tabelle oder von Apps zunächst in Morphinäquivalente und dann in das neue Opioid umgerechnet werden. Es empfiehlt sich in der Praxis besonders: 1. die Dosis noch einmal von einem zweiten Kollegen getrennt berechnen zu lassen und 2. eine Kontrolle der Plausibilität durchzuführen, z. B. wenn sehr große oder sehr geringe Mengen verschrieben werden müssen. Gerade die falsche Umrechnung führt jährlich immer wieder zu Todesfällen durch Überdosierung, meist durch Atemstillstand. Grundsätzlich sollte bei jeder Rotation die verordnete retardierte Medikation mindestens 30 % weniger als ausgerechnet angesetzt werden. Bei älteren und multimorbiden Patienten und bei Patienten mit einer vorherigen hohen Opioiddosis (> 120 mg Morphinäquivalent/24 h) ist es empfehlenswert, die errechnete neue Opioiddosis aus Sicherheitsgründen um 50 % zu reduzieren.

Zusätzlich zur Retardmedikation kann – aber muss nicht – ein schnell wirksames Opioid verordnet werden, wenn die Dosis sich als zu gering erweisen sollte. Die Patienten sollten nach Opioidrotation je nach klinischer Einschätzung täglich visitiert werden, um zeitnah die retardierte Opioiddosis ggf. nach oben oder unten korrigieren zu können. Dazu wird entweder die unretardierte Dosis dazugerechnet oder bei starken Nebenwirkungen wie z. B. Sedierung und suffizienter Schmerzlinderung entsprechend die retardierte Dosis reduziert.

### Fazit für die Praxis

- Bei der Opioidrotation sollte die Umrechnung nach Formel, Tabelle oder Fachinformation (siehe Beispiele) – soweit vorhanden – erfolgen.
- Plausibilitätsprüfung und zweite Rechnung durch weiteren Arzt.
- Initial 50–70 % der errechneten Dosis ggf. ergänzt um ein schnell wirksames Opioid (1/6 der Tagesdosis) bei Bedarf.

## Literatur

- 1 BarmerGEK: Digitale Pressemappe zum Arzneimittelreport 2012: <https://www.barmer.de/blob/36966/698a3d125a1ed6f16394131fb9a518f6/data/arzneimittelreport-2012-pressemappe.pdf>. Letzter Zugriff: 4. Januar 2018.
- 2 Katz JA, Swerdlow MA, Brass SD et al.: Opioids for chronic noncancer pain: A position paper of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2015; 84: 1503-1504.
- 3 Morasco BJ, Yarborough BJ, Smith NX et al.: Higher prescription opioid dose is associated with worse patient-reported pain outcomes and more health care utilization. *J Pain* 2017; 18: 437-445.
- 4 Campbell G, Nielsen S, Bruno R et al.: The Pain and Opioids IN Treatment study: characteristics of a cohort using opioids to manage chronic non-cancer pain. *Pain* 2015; 156: 231-242.
- 5 Campbell G, Nielsen S, Larance B et al.: Pharmaceutical opioid use and dependence among people living with chronic pain: associations observed within the Pain and Opioids in Treatment (POINT) cohort. *Pain Med* 2015; 16, 1745-1758.
- 6 Hauser W, Bernardy K, Maier C: Long-term opioid therapy in chronic noncancer pain. A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in open-label extension trials with study duration of at least 26 weeks. *Schmerz* 2015; 29: 96-108.
- 7 Hauser W, Bock F, Engeser P et al.: [Recommendations of the updated LONTS guidelines. Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain]. *Schmerz* 2015; 29: 109-130.
- 8 Hauser W, Klose P, Welsch P et al.: [Methodology of the development of the updated LONTS guidelines for long-term administration of opioids in noncancer pain]. *Schmerz* 2015; 29: 8-34.
- 9 Mercadante S, Bruera E: Opioid switching in cancer pain: from the beginning to nowadays. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 99: 241-248.
- 10 Opioid-Rechner: <http://www.opioid-rechner.de>; <http://www.opioidcalculator.com.au>. Letzter Zugriff: 4. Januar 2018.
- 11 Häuser W, Maier C, Petzke F et al.: Leitlinie LONTS (Langzeitanwendung von Opioiden zur Behandlung bei nicht tumorbedingten Schmerzen): Praxiswerkzeug 9: Opioidwechsel: [http://www.dgss.org/fileadmin/pdf/LONTS\\_Praxiswerkzeug\\_09.pdf](http://www.dgss.org/fileadmin/pdf/LONTS_Praxiswerkzeug_09.pdf) (letzter Zugriff: 4. Januar 2018). Stand: September 2014.
- 12 UK Medicines Information (UKMi) pharmacists for NHS healthcare professionals: What are the equivalent doses of oral morphine to other oral opioids when used as analgesics in adult palliative care? <https://www.sps.nhs.uk/articles/what-are-the-equivalent-doses-of-oral-morphine-to-other-oral-opioids-when-used-as-analgesics-in-adult-palliative-care-2/> (letzter Zugriff: 4. Januar 2018). Veröffentlicht am 12. Oktober 2016.
- 13 Siuda ER, Carr R, 3rd, Rominger DH, Violin JD: Biased mu-opioid receptor ligands: a promising new generation of pain therapeutics. *Curr Opin Pharmacol* 2017; 32: 77-84.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

PD Dr. med. Alexander Schnabel, Würzburg  
schnabel\_a@ukw.de

Prof. Dr. med. Heike L. Rittner, Würzburg  
rittner\_h@ukw.de

## Neue onkologische Arzneimittel: Verlängerung des Überlebens oder Verbesserung der Lebensqualität bei Zulassung in Europa häufig nicht belegt

Nachdruck aus: Der Arzneimittelbrief 2017; 51, 86b

Bei der Mehrzahl der neu zugelassenen onkologischen Wirkstoffe wurden für Patienten relevante Endpunkte nur unzureichend untersucht und nur für wenige ist eine Verlängerung des Überlebens oder eine Verbesserung der Lebensqualität belegt – dies hat u. a. eine Untersuchung ergeben über die von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration = FDA) zwischen 2008 und 2012 erteilten und auf Surrogatendpunkten basierenden Zulassungen (vgl. 1). Nun kommt eine Untersuchung zu den von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency = EMA) in einem vergleichbaren Zeitraum zugelassenen onkologischen Arzneimittel zu einem ähnlichen Ergebnis (2).

In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden öffentlich zugängliche, regulatorische und wissenschaftliche Dokumente der EMA zu onkologischen Arzneimitteln ausgewertet, die in den Jahren 2009 bis 2013 zugelassen worden waren. Sowohl in Zulassungsstudien als auch in Studien nach der Zulassung wurden Angaben erhoben zum Studiendesign (Randomisierung, Verblindung, Crossover), zur Behandlung im Vergleichsarm und zu den Endpunkten, insbesondere zur Verlängerung des Überlebens und zur Verbesserung der Lebensqualität (2).

Von 2009 bis 2013 hatte die EMA 48 onkologische Arzneimittel in 68 Indikationen zugelassen. Nur bei 18 der 68 Indikationen (26 %) lag eine Zulassungsstudie vor, in der die Verlängerung des Überlebens als primärer Endpunkt ausgewertet wurde. Die anderen Studien werteten Surrogatendpunkte als primären Endpunkt aus, beispielsweise progressionsfreies Überleben (progression free survival = PFS), Ansprechrate oder krankheitsfreies Überleben. Daten zur Lebensqualität wurden in etwas mehr als der Hälfte der Zulassungsstudien erhoben (37 von 68, 54 %), über Ergebnisse aber nur in 35 Studien berichtet. Bei 8 Indikationen wurde das Arzneimittel auf der Grundlage einer einarmigen Studie zugelassen (12 %). Meist (6 von 8) waren dies Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Krankheiten („Orphan drugs“; 3).

Zum Zeitpunkt der Marktzulassung wurde eine signifikante Verlängerung des Überlebens bei 24 der 68 Indikationen gezeigt (35 %). Die Verlängerung des Überlebens betrug 1–5,8 Monate (Median 2,7 Monate). Die Verbesserung der Lebensqualität war für 7 Indikationen belegt (10 %). Von den 44 Indikationen, bei denen zum Zeitpunkt der Zulassung keine Verlängerung des Überlebens belegt war, wurde in Studien nach der Zulassung bei 3 eine Verlängerung des Überlebens (7 %) und bei 5 eine Verbesserung der Lebensqualität gezeigt (11 %). Bei einem Arzneimittel, das zum Zeitpunkt der Zulassung nach Einschätzung der EMA eine Verlängerung des Überlebens gezeigt hatte, ließ sich das in einer nachfolgenden Auswertung nicht mehr darstellen. Für keines der 10 Arzneimittel mit einer bedingten Marktzulassung („conditional marketing authorisation“) wurde nach der

Zulassung eine Verlängerung des Überlebens oder Verbesserung der Lebensqualität gezeigt (vgl. auch 4). Insgesamt konnte bei nur 35 von 68 Indikationen (51 %) im Median 5,4 Jahre nach der Zulassung (Spanne 3,3–8,8 Jahre) eine Verlängerung des Überlebens oder Verbesserung der Lebensqualität gezeigt werden (2).

Die Autoren weisen auf Einschränkungen ihrer Auswertung hin (2): So waren die Ergebnisse, die in dem Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht der EMA dargestellt wurden, teilweise nicht eindeutig oder unvollständig. Im Zweifel entschieden sich die Autoren für die Aussagen der EMA zur Wirksamkeit bzw. Sicherheit des Arzneimittels. Außerdem bewerteten sie nicht, ob die neuen Arzneimittel im Kontrollarm der Studien mit einer adäquaten Therapie verglichen wurden. Dies könnte zu einer Überschätzung des Nutzens der neuen Arzneimittel geführt haben.

In einem den Artikel von Davis et al. begleitenden Feature der Mitherausgeberin des BMJ (5) und einem Editorial eines nordamerikanischen Onkologen (6) wird kritisiert, dass die EMA bei der Zulassung von onkologischen Arzneimitteln teilweise inadäquate Studiendesigns, Endpunkte und statistische Auswertungen akzeptiert (3). Dieses Vorgehen der EMA verteidigt in einem Leserbrief der für onkologische Arzneimittel bei der EMA zuständige Wissenschaftler, Francesco Pignatti. Er hält insbesondere die Verwendung des PFS als primären Endpunkt für gerechtfertigt, weil eine Verlängerung des PFS das Auftreten und die Verschlimmerung von Symptomen verzögere (7). Dem widerspricht jedoch der Autor des Editorials (7): Das PFS beruhe oft auf einer Veränderung der Tumorgroße in bildgebenden Verfahren, die mit den Beschwerden des Patienten nicht direkt korreliere. Er unterstützt in bestimmten Situationen eine bedingte Zulassung, die auf Surrogatendpunkten beruht (7). Dann müssten jedoch Studien nach der Zulassung – und zwar nicht erst nach 5 oder 7 Jahren – eine Verlängerung des Überlebens und/oder eine Verbesserung der Lebensqualität überzeugend belegen. Aus Sicht von Vinay Prasad hätte die EMA die Verpflichtung, die Erfüllung dieser Auflagen konsequent zu überwachen – was derzeit aber nicht geschieht (7).

**Fazit:** Eine systematische Untersuchung von onkologischen Wirkstoffen, die zwischen 2009 und 2013 von der Europäischen Arzneimittel-Agentur zugelassen wurden, verdeutlicht, dass zum Zeitpunkt der Marktzulassung bei der Mehrzahl der Arzneimittel eine Verlängerung des Überlebens oder eine Verbesserung der Lebensqualität nicht belegt ist. Die wenigen Arzneimittel mit belegtem Nutzen erreichen häufig nur marginale Verbesserungen. Auch in Studien nach der Marktzulassung wird ein patientenrelevanter Nutzen nur selten gezeigt. Dem Resümee der Autoren dieser Studie schließen wir uns an (2): „Wenn teure Arzneimittel ohne belegten klinischen Nutzen zugelassen und im Rahmen der solidarisch finanzierten Gesundheitssysteme erstattet werden, kann dies individuellen Patienten schaden, wichtige gesellschaftliche Ressourcen verschwenden und die Verabreichung notwendiger und erschwinglicher medikamentöser Behandlungen unterminieren“.

#### Literatur

- 1 AMB 2017, 51, 01.
- 2 Davis, C., et al.: BMJ 2017, 359, j4530.
- 3 AMB 2008, 42, 73. AMB 2016, 50, 62b.
- 4 EMA. Conditional marketing authorisation. Report on ten years of experience at the European Medicines Agency.
- 5 Cohen, D.: BMJ 2017, 359, j4543.
- 6 Prasad, V.: BMJ 2017, 359, j4528.
- 7 BMJ 2017, 359, j4530.



## Fallberichte

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

### „Aus der UAW-Datenbank“: Risiko von Fehltransfusionen von Erythrozytenkonzentraten

Nachdruck aus: Deutsches Ärzteblatt 2017; 114: A 1666-1667

In Deutschland wurden im Jahr 2015 knapp vier Millionen Erythrozytenkonzentrate (EK) transfundiert (1). Um eine sichere Anwendung von Blutprodukten zu gewährleisten, ist diese genau geregelt (2;3). Kommt es dennoch zu einer ABO-inkompatiblen Transfusion von EK, können schwerwiegende Transfusionsreaktionen resultieren. Für Fehltransfusionen bestehen gesetzliche Meldeverpflichtungen nach Arzneimittelgesetz (AMG) und Transfusionsgesetz (TFG) (4). Darüber hinaus können sie als Medikationsfehler der AkdÄ im Rahmen eines vom Bundesministerium für Gesundheit geförderten Projekts zur Erfassung und Bewertung von Medikationsfehlern berichtet werden (5). Die Aufarbeitung der Fallberichte dient der Ursachenanalyse und letztlich der Verbesserung der Patientensicherheit.

Der AkdÄ wurde der Fall einer 78-jährigen Patientin gemeldet, für die wegen Anämie einen Tag nach einer orthopädischen Operation zwei Erythrozytenkonzentrate (EK) der Blutgruppe A, Rhesus negativ angefordert und nach Bedside-Test transfundiert wurden. Die Patientin vertrug die Transfusion gut.

Am Folgetag fiel in der Blutbank auf, dass zwei EK der Blutgruppe A, Rhesus negativ überzählig waren und zwei EK der Blutgruppe B, Rhesus positiv fehlten. Ursache hierfür war eine Verwechslung von EK für die oben genannte Patientin in der Blutbank: Die MTA hatte zwei falsche EK herausgegeben, allerdings zusammen mit den für die Patientin passenden Begleitscheinen. Der transfundierende Arzt führte einen Bedside-Test durch, der ihm eine Übereinstimmung der Blutgruppe der Patientin mit der Blutgruppe auf dem Blutgruppenschein und den Konservenbegleitscheinen (Blutgruppe A) zeigte. Ein Abgleich zwischen den EK und den Begleitscheinen wurde aber nicht vorgenommen und so die Verwechslung nicht entdeckt. Der Patientin wurden dann zwei inkompatible EK (B, Rhesus positiv) transfundiert. Nach Entdeckung des Fehlers wurde die Patientin auf die Intensivstation übernommen und engmaschig überwacht. Eine Transfusionsreaktion entwickelte sie auch im Verlauf nicht.

#### Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

EK werden in der Regel ABO-gleich transfundiert. In Ausnahmefällen (z. B. Notfall- oder Massivtransfusionen) sind ABO-ungleiche, jedoch major-kompatible EK-Transfusionen möglich (siehe Tabelle 1) (2;3;6). Im vorliegenden Fall (Transfusion von EK der Blutgruppe B, Rhesus positiv auf Patientin mit Blutgruppe A, Rhesus negativ) lag eine ABO- und Rhesus-inkompatible Konstellation vor.



**Tabelle 1: AB0-kompatible EK-Transfusionen (2;3)**

Blutgruppe (Patient)	Kompatible EK
A	A oder 0
B	B oder 0
AB	AB, A, B oder 0
0	0

Zu den unerwünschten Wirkungen von EK-Transfusionen zählen unter anderem akute und verzögert auftretende hämolytische Transfusionsreaktionen. Akute hämolytische Transfusionsreaktionen sind meistens Folge von AB0-inkompatiblen (Fehl-)Transfusionen und werden durch Alloantikörper im Serum des Empfängers gegen Antigene auf den transfundierten Erythrozyten verursacht. Die Symptome sind vielfältig und können z. B. Hämolyse, Rücken-/Flanken-/Brustschmerzen, Schock, Nierenversagen und Verbrauchs-koagulopathie umfassen (1;6;7). Akute hämolytische Transfusionsreaktionen treten innerhalb von 24 Stunden nach Transfusion auf. Demgegenüber können sich verzögert auftretende hämolytische Transfusionsreaktionen in einem Zeitraum von über 24 Stunden bis zu 28 Tagen nach der Transfusion manifestieren (1). Verzögert auftretende hämolytische Transfusionsreaktionen werden durch die Boosterung von Alloantikörpern verursacht, die zum Zeitpunkt der Transfusion nicht nachweisbar waren (6;7). Um eine solche verzögert auftretende Transfusionsreaktion ggf. rasch zu erkennen, wurde die Patientin aus dem Fallbeispiel engmaschig überwacht. Es traten auch im Verlauf mehrerer Wochen keine Hämolysezeichen auf. Die Haptoglobinwerte waren immer hochnormal bis erhöht.

### Ursachenanalyse

Neben international publizierten Fallberichten zu Fehltransfusionen (8-10) liegen auch im deutschen Spontanmeldesystem Fallberichte von Fehltransfusionen vor: Gemäß dem Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) wurden im Jahr 2015 58 Fehltransfusionen (einschließlich Berichte ohne schwerwiegende Schädigung) gemeldet. Dies entspricht einer Rate von 13,6 Berichten von Fehltransfusionen pro einer Million transfundierter EK (1). Da im Rahmen des Spontanmeldesystems trotz der gesetzlichen Meldeverpflichtung vermutlich nicht alle Fehltransfusionen berichtet werden, dürfte die tatsächliche Häufigkeit höher sein. Kommt es zur Fehltransfusion, kann diese schwerwiegende Folgen für die betroffenen Patienten haben: Im Zusammenhang mit Fehltransfusionen wurden dem PEI im Jahr 2015 auch drei Todesfälle berichtet (1). Wenn es zu einer Fehltransfusion kommt, liegt meist nicht ein einzelner Fehler zugrunde, sondern eine Verkettung ungünstiger Umstände (11). Daher ist eine sorgfältige Ursachenanalyse erforderlich, um mögliche Fehlerquellen (z. B. fehleranfällige Abläufe, unzureichende Kontrollmechanismen) zu identifizieren und möglichst zu beheben. Die Auswertung von Fallberichten zu Fehltransfusionen, die direkt der AkdÄ gemeldet wurden, zeigen Fehler auf verschiedenen Ebenen: Wie im vorliegenden Fall wurde auch in einem weiteren Fall von der Herausgabe falscher EK durch die Blutbank berichtet. Ursächlich hierfür kann neben Hektik z. B. eine Namensähnlichkeit von Patienten sein. Die genaue Prüfung der EK und Begleitscheine sowie der Abgleich mit

den Patientendaten bei der Aushändigung von EK durch die Blutbank sowie direkt vor der Transfusion sollen die Verwechslungsgefahr verringern. Es sollten stets alle EK und Begleitscheine geprüft werden: In einem Fallbericht hat der transfundierende Arzt zwar das oberste der beiden zur Transfusion vorgesehenen EK sorgfältig geprüft. Beim darunter liegenden (falschen) EK hatte er jedoch nur die letzten Ziffern verglichen. Als weiterer Kontrollmechanismus zur Vermeidung einer inkompatiblen Transfusion dient der vorgeschriebene Bedside-Test. Dieser kann jedoch fehlinterpretiert werden, wie Fallberichte in der Datenbank der AkdÄ und in der Literatur zeigen (12). Entwickelt ein Patient nach einer Transfusion Symptome, sollte immer die Möglichkeit einer Transfusionsreaktion erwogen werden: So muss z. B. eine Schocksymptomatik nicht unbedingt Ausdruck des blutungsbedingten Volumenmangels (mit der Notwendigkeit weiterer Transfusionen) sein, sondern sie könnte Zeichen einer akuten hämolytischen Transfusionsreaktion sein.

Um Verwechslungen als (vermeidbare) Fehlerursache im *klinischen* Setting zu minimieren, wurden einige Maßnahmen zur Identitätssicherung eingeführt, für welche der anfordernde bzw. transfundierende Arzt verantwortlich ist. Daneben muss das Labor nach den serologischen Verträglichkeitsproben den EK entsprechende Begleitscheine beifügen und deren die verwechslungsfreie Zuordnung zu den EK sicherstellen (siehe Tabelle 2) (2;3).

**Tabelle 2:**

**Maßnahmen zur Identitätssicherung und vorbereitende Kontrollen beim Empfänger (2;3)**

Blutgruppenserologische Untersuchungen
Untersuchungsauftrag: vollständig und unterschrieben
Blutproben zur transfusionsserologischen Untersuchung: eindeutige Beschriftung, gesichert bezüglich der Herkunft, abnehmende Person identifizierbar
Nach serologischer Verträglichkeitsprobe werden den EK Begleitscheine beigefügt, deren verwechslungsfreie Zuordnung sichergestellt sein muss
Anforderung von Erythrozytenkonzentraten
Schriftlich
Angabe von Diagnose, Transfusionen, Schwangerschaften, allogenen Stammzelltransplantationen, Medikamenten, die die Verträglichkeitsprobe beeinträchtigen, blutgruppenserologischen Untersuchungsergebnissen, zeitlicher Dringlichkeit, geplantem Transfusionstermin
Vor Beginn der Transfusion
Überprüfung
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ob Präparat für Patienten bestimmt ist</li> <li>• ob Blutgruppe des Präparates (Etikett) dem Blutgruppenbefund des Empfängers entspricht bzw. kompatibel ist</li> <li>• ob Präparatenummer mit Angaben im Begleitschein übereinstimmt</li> <li>• von Verfalldatum, Unversehrtheit des EK sowie der Gültigkeit der Verträglichkeitsprobe</li> </ul>
AB0-Identitätstest (Bedside-Test) am Empfänger: unmittelbar vor der Transfusion

### Zusammenfassung und Fazit

Der dargestellte Fall zeigt, dass auch in Situationen mit klaren Vorschriften, wie beim Transfundieren von Blutbestandteilen, Fehler auftreten können. Diese können schwerwiegende Folgen für Patienten haben. Meist ist in solchen Fällen nicht ein einzelner Fehler ausschlaggebend für die Manifestation des Fehlers, sondern eine Verkettung mehrerer

ungünstiger Umstände mit Versagen verschiedener Kontrollmechanismen (11). Die AkdÄ möchte mit der Darstellung dieser Kasuistik und den Beispielen zu Fehlerursachen aus anderen Fallberichten die Aufmerksamkeit für die Risiken im Transfusionswesen schärfen. Fehltransfusionen müssen gemäß den gesetzlichen Bestimmungen gemeldet werden (4). Darüber hinaus können Fehltransfusionen und andere Medikationsfehler der AkdÄ berichtet werden. Durch eine zentrale Fehleranalyse sollen Ursachen und Risikofaktoren identifiziert und nach Möglichkeit Maßnahmen zur Risikominderung abgeleitet werden. Nur durch eine gründliche Aufarbeitung kann eine Wiederholung verhindert und die Patientensicherheit verbessert werden.

## Literatur

- 1 Funk M, Heiden M, Volz-Zang C: Paul-Ehrlich-Institut (PEI) (Hrsg.): Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2015: Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63 i AMG: <http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/haemovigilanz/publikationen/haemovigilanz-bericht-2015.pdf> (letzter Zugriff: 23. Juni 2017). Langen: PEI, 2017.
- 2 Bekanntmachung der Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) gemäß §§ 12 und 18 des Transfusionsgesetzes (TFG) (Änderungen und Ergänzungen 2010). Vom 4. Mai 2010: <https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/banz/haemotherapie Richtlinien-anpassung-2010.pdf>. BAnz 2010; 62 (Nr. 101a): G 1990.
- 3 Bundesärztekammer: Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie). Aufgestellt gemäß §§ 12a und 18 Transfusionsgesetz von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut. Gesamtnovelle 2017: [http://www.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Richtlinie\\_Haemotherapie\\_2017.pdf](http://www.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Richtlinie_Haemotherapie_2017.pdf) (letzter Zugriff: 21. August 2017). Berlin, 2017.
- 4 Funk MB, Frech M, Lohmann A, Keller-Stanislawski B: Hämovigilanz: Überblick über die gesetzlichen Vorgaben gegenüber der Bundesoberbehörde in Deutschland. *Transfusionsmedizin* 2015; 5: 102-107.
- 5 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: "Aus der UAW-Datenbank": Nebenwirkungen durch Medikationsfehler. *Dtsch Arztebl* 2016; 113: A 1948-1950.
- 6 Müller MM, Geisen C, Zacharowski K et al.: Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 507-518.
- 7 Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: [http://www.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/QLL\\_Haemotherapie\\_2014.pdf](http://www.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf). 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage 2014.
- 8 Clifford SP, Mick PB, Derhake BM: A Case of Transfusion Error in a Trauma Patient With Subsequent Root Cause Analysis Leading to Institutional Change. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2016; 4: 2324709616647746.
- 9 Elhence P, Veena S, Sharma RK, Chaudhary RK: Root cause analysis of transfusion error: identifying causes to implement changes. *Transfusion* 2010; 50: 2772-2777.
- 10 Adibi H, Khalesi N, Ravaghi H et al.: Root-cause analysis of a potentially sentinel transfusion event: lessons for improvement of patient safety. *Acta Med Iran* 2012; 50: 624-631.
- 11 Reason J: Human error: models and management. *BMJ* 2000; 320: 768-770.
- 12 Ahrens N, Pruss A, Kiesewetter H, Salama A: Failure of bedside ABO testing is still the most common cause of incorrect blood transfusion in the Barcode era. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis* 2005; 33: 25-29.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin  
info@akdae.de

## Neue Arzneimittel

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

## Bezlotoxumab zur Vorbeugung rekurrenter Infektionen mit Clostridium difficile: Stärken und Schwächen der Zulassungsstudien MODIFY I und MODIFY II

### Zusammenfassung

Bezlotoxumab reduzierte in zwei randomisierten Studien die Rate an Rezidiven von Clostridium-difficile-Infektionen absolut um 10 %. Drei Viertel der Studienpatienten hatten eine Erstinfektion mit Clostridium difficile und bei 40 % wurde die auslösende Antibiotikatherapie fortgesetzt. Auch vor dem Hintergrund der hohen Therapiekosten scheint daher eine Euphorie über die Einführung dieses neuen Behandlungsprinzips zur Vorbeugung rekurrenter Infektionen nicht geboten.

Rosien, U.

### Abstract

In two randomized studies, bezlotoxumab reduces the rate of recurrences of Clostridium difficile infections absolutely by 10 %. Three fourth of the study patients had a first infection with Clostridium difficile and in 40 % the releasing antibiotic therapy was continued. Keeping the high therapy costs in mind an euphoria about the introduction of this new principle of treatment for the prevention of recurrent Clostridium difficile infections seems not to be appropriate.

Infektionen mit Clostridium difficile sind ein zunehmendes Problem für das Gesundheitswesen. In Deutschland hat die Rate an stationären Behandlungen mit Clostridium-difficile-Infekten innerhalb weniger Jahre von 50.000 auf 100.000 pro Jahr zugenommen (1). Grundsätze der Behandlung sind das Absetzen einer die Erkrankung begünstigenden Antibiotikatherapie, wann immer dies möglich ist, und die Behandlung mit Metronidazol, oder Vancomycin per os, gegebenenfalls auch zusätzlich Metronidazol intravenös (in Abhängigkeit von Erkrankungsschwere/Rezidiv und Situation) (2). Zumindest im ersten Re-

zidiv ist Fidaxomicin den beiden genannten Antibiotika überlegen (allerdings auch deutlich teurer) (3). Für wiederholte Rezidive kann heute der fäkale Mikrobiomtransfer mit einer Heilungsquote von über 90 % (gegenüber 60 % mit Vancomycin) durchgeführt werden (4;5). Neueste Daten sprechen dafür, dass möglicherweise nicht die bakterielle Zusammensetzung des Stuhls für die Entwicklung einer Clostridium-difficile-Infektion und deren Heilung bedeutsam ist, sondern das Vorhandensein oder Fehlen bestimmter Bakteriophagen (6).

Actoxumab und Bezlotoxumab sind humane monoklonale Antikörper, die Clostridium-difficile-Toxin A und B binden und neutralisieren. Beide Substanzen ersetzen die antibiotische Therapie *nicht* (7). Die Zulassung von Actoxumab wurde aufgrund fehlender Wirksamkeit und erhöhter Mortalität nicht weiter verfolgt. Bezlotoxumab wurde im Januar 2017 unter dem Handelsnamen Zinplava® zugelassen (8). Die Behandlungskosten liegen bei ca. 3500 Euro pro Therapie. Die Firma Merck und medizinische Fachgesellschaften haben deutsche Kliniken im Herbst 2017 in der Erstellung von Anträgen zur Anerkennung als neues Behandlungs- und Untersuchungsverfahren (NUB) zur gesonderten Abrechenbarkeit mit den Kostenträgern unterstützt.

### Studiendesign

Insgesamt 2655 Patienten mit Clostridium-difficile-Infekt wurden in zwei doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studien eingebracht (Modified I und Modified II) (6). Die Patienten erhielten eine Standard-Antibiotikatherapie, deren Auswahl von den Studienprotokollen nicht vorgegeben war. Die Teilnehmer wurden in gleich große Gruppen randomisiert für die Gabe von Bezlotoxumab (10 mg/kg Körpergewicht einmalig), Actoxumab plus Bezlotoxumab (jeweils 10 mg/kg Körpergewicht einmalig) oder Placebo (0,9-prozentige Kochsalzlösung) und – zusätzlich in der MODIFY-I-Studie – Actoxumab als Einzelsubstanz in einem vierten Arm. Dieser letztere Studienarm wurde in MODIFY II nicht durchgeführt, nachdem sich in MODIFY I eine fehlende Wirksamkeit bei erhöhter Mortalität für Actoxumab gezeigt hatte. Die Patienten wurden bis 90 Tage ab Applikation der Studienmedikation nachbeobachtet.

Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit erneuter Clostridien-difficile-Infektion nach initial erfolgreicher Behandlung. Es erfolgte eine Subgruppenanalyse nach den bekannten Risikofaktoren einer Clostridium-difficile-Infektion: Alter über 65 Lebensjahre, vorausgegangene Infektion mit Clostridium difficile, supprimiertes Immunsystem, schwere Infektion, Infektion mit einem Keim mit erhöhtem Risiko für schweren Verlauf oder Tod (Subtypen 027, 078, 244). Als sekundärer Endpunkt ausgeweitet wurde der Anteil der Patienten mit anhaltendem klinischen Ansprechen („sustained clinical response“) nach zwölf Wochen bei initialem Therapieerfolg.

### Ergebnisse

Aufgrund der Definition des primären Endpunktes, der eine erfolgreich abgeschlossene konventionelle Therapie voraussetzte, sind in die Analyse 2174 von initial 2655 Teilnehmern eingegangen (85 %; 7 % der Teilnehmer sind in der Initialphase gestorben, 4 % haben die Zustimmung zurückgezogen, 3 % sind im Follow-up verloren gegangen). 40 % der Studi-

enteilnehmer wurden in Europa rekrutiert, zwei Drittel wurden stationär behandelt, etwas über die Hälfte war älter als 65 Jahre. Bei drei Viertel der Teilnehmer lag eine Erstinfektion vor (keine Clostridieninfektion in den letzten sechs Monaten). Etwa 15 % hatten zwei oder mehr vorausgegangene Infektionen, ebenfalls 15 % hatten einen schweren Verlauf, 20 % waren immunsupprimiert. Für 40 % bzw. 35 % der Studienpatienten wird angegeben, dass sie während bzw. nach der Standardbehandlung der Clostridieninfektion Antibiotika eingenommen haben. Die Wirksamkeit der konventionellen Therapie in der initialen Behandlungsphase wird für alle Gruppen mit 80 % angegeben. Es gab keine wesentlichen Unterschiede in der Zusammensetzung der Populationen in den verschiedenen Behandlungsgruppen.

In dieser Studienpopulation senkte Bezlotoxumab die Häufigkeit einer erneuten Clostridien-difficile-Infektion signifikant um 10 % von ca. 27 % auf 17 % ( $p < 0,001$ ). Die Rate an anhaltender Heilung betrug in der Bezlotoxumab-Gruppe 64 % und unter Placebo 54 %.

### Kommentar

Bezlotoxumab zeigt in den vorgestellten Studien eine signifikante Wirksamkeit in der Reduktion der Häufigkeit eines Clostridium-difficile-Rezidivs. Allerdings profitieren 90 % der behandelten Patienten nicht – überwiegend, weil sie sowieso kein Rezidiv erlebt hätten (73 %) oder weil sie trotz des Antikörpers ein Rezidiv erleiden (16 %). Diese Feststellung zieht sich durch alle analysierten Subgruppen. Es gibt keine Untergruppe, die in herausgehobener Weise profitiert. Für Patienten mit Risikosubtypen des Erregers und für Patienten, die mit Fidaxomicin behandelt wurden, erscheinen die Unterschiede sogar nicht signifikant. Auch wird bei Patienten mit zwei oder mehr Clostridienepisoden in der Vorgeschichte das Signifikanzniveau nur knapp erreicht. Dies mag daran liegen, dass diese Patientengruppen in den untersuchten Populationen eher klein waren; 75 % der Studienteilnehmer erlebten ihre erste Clostridienepisode.

Bezlotoxumab zielt ausschließlich auf die Rezidivrate einer Clostridieninfektion. Es hat keinen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität der aktuellen Behandlungsepisode.

Am Ende muss man feststellen, dass die vorgestellten Studien nicht in der Lage sind zu zeigen, welcher Patient von einer Behandlung mit Bezlotoxumab profitieren wird. Und man kann davon ausgehen, dass bei einer Publikation, deren erste Fassung ein Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens geschrieben hat, auch wirklich jeder positive und klinisch verwertbare Aspekt dargestellt worden ist.

Nicht zu vergessen ist der Blick auf die Behandlungskosten: Wenn man alle Patienten mit einer Erstinfektion mit Clostridium difficile wie in diesen Studien mit Bezlotoxumab behandelte, wären das nur auf die stationären Behandlungen bezogen bis zu einer halben Milliarde Euro zusätzliche Kosten pro Jahr. Trotzdem würden mehr als 15 % der Patienten ein Rezidiv erleiden.

Abschließend eine bedenkliche Beobachtung aus dieser Studie: Obwohl in allen Leitlinien zur Therapie der Clostridium-difficile-Infektion als erster Punkt das Absetzen des verantwortlichen Antibiotikums angestrebt werden soll, wurden in der Studienpopulation 40 % während und 35 % nach der Initialbehandlung der Clostridieninfektion antibiotisch therapiert.

## Fazit

Bezlotoxumab senkt die Häufigkeit von Rezidiven einer Clostridium-difficile-Infektion signifikant. 90 % der behandelten Patienten werden unnötig oder nicht erfolgreich therapiert. Die Therapiekosten sind hoch. Die sich daraus ergebende Frage, welcher Patient mit dem Antikörper behandelt werden sollte, kann mit den vorgelegten Daten nicht beantwortet werden. Nach den derzeitigen Daten wird die Gabe von Bezlotoxumab daher von uns nicht empfohlen.

## Literatur

- 1 Lynen Jansen P, Stallmach A, Lohse AW, Lerch MM: [Development of gastrointestinal infectious diseases between 2000 and 2012]. Z Gastroenterol 2014; 52: 549-557.
- 2 Cohen SH, Gerding GN, Johnson S et al.: Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in Adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31: 431-455.
- 3 Crook DW, Walker AS, Kean Y et al.: Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. Clin Infect Dis 2012; 55 (Suppl 2): S93-103.
- 4 Cammarota G, Ianiro G, Tilg H et al.: European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. Gut 2017; 66: 569-580.
- 5 König J, Siebenhaar A, Högenauer C et al. Consensus report: faecal microbiota transfer – clinical applications and procedures. Aliment Pharmacol Ther 2017; 45: 222-239.
- 6 Zuo T, Wong SH, Lam K et al.: Bacteriophage transfer during faecal microbiota transplantation in Clostridium difficile infection is associated with treatment outcome. Gut 2017; pii: gutjnl-2017-313952.
- 7 Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR et al.: Bezlotoxumab für prevention of recurrent Clostridium difficile infection. N Engl J Med 2017; 376: 305-317.
- 8 European Medicines Agency (EMA): Zinplava® - Bezlotoxumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004136/WC500222641.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004136/WC500222641.pdf) (letzter Zugriff: 12. Dezember 2017). London, 27. September 2017.

## Interessenkonflikte

U. Rosien erhielt Honorare für Fortbildungsveranstaltungen und Vorträge von Falk Foundation und Olympus.

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

## Update – Neue Arzneimittel

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

## Tenofoviralfenamid (Vemlidy®) (frühe Nutzenbewertung)

### In Kürze

- Mit Tenofoviralfenamid (TAF) wurde ein weiteres Tenofovir-Prodrug zur Behandlung der chronischen Hepatitis B bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zugelassen.
- Das IQWiG hielt die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Daten aus zwei Studien für therapienaive oder vorbehandelte Erwachsene für unvollständig und für eine Nutzenbewertung nicht geeignet. Darüber hinaus war die Abgrenzung zwischen therapienaiven und vorbehandelten Patienten widersprüchlich, und die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) zum Teil nicht umgesetzt.
- Für therapienaive oder vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren legte der pU keine Daten vor.
- Der pU beanspruchte einen Zusatznutzen hinsichtlich einer besseren Verträglichkeit von TAF gegenüber der ZVT bezüglich Nieren- und Knochenschäden auf Basis von signifikanten Unterschieden bei den Surrogatendpunkten „Veränderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate“ und „Veränderung der Knochendichte“.
- Die AkdÄ hält diese Surrogatendpunkte nicht für geeignet, einen geringeren Schaden von TAF gegenüber der ZVT zu belegen.
- Der G-BA beschloss, dass der Zusatznutzen in keiner der Patientengruppen belegt ist.

Die Hepatitis B ist eine akut oder chronisch verlaufende Infektionskrankheit der Leber, die durch Hepatitis-B-Viren (HBV) ausgelöst wird. Die Übertragung erfolgt überwiegend sexuell, durch Kontakt mit kontaminiertem Blut oder Körperflüssigkeiten, durch unsterile Instrumente (u. a. sog. „needle sharing“ beim i.v.-Drogenkonsum) und perinatal. Eine akute HBV-Infektion verläuft bei 80–90 % der Erwachsenen selbstlimitierend unter Bil-



dung von Antikörpern; etwa 70 % dieser selbstlimitierenden Infektionen verlaufen klinisch unbemerkt. Bei etwa 0,5–1 % der nicht geimpften Erwachsenen ist der Verlauf fulminant bis tödlich, in ca. 5–10 % der Fälle chronifiziert die Infektion. Von diesen entwickelt etwa die Hälfte eine chronische Entzündung, deren mögliche Folgen Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom sind (1).

Tenofoviralfenamid (Vemlidy®) ist ein Phosphonamidat-Prodrug von Tenofovir (2'-Desoxyadenosinmonophosphat-Analogon). Der Substanzeintritt in die primären Hepatozyten erfolgt durch passive Diffusion sowie über die hepatischen Aufnahmetransporter OATP1B1 und OATP1B3. In den Hepatozyten wird sie durch das Enzym Carboxylesterase 1, in den mononukleären Zellen des peripheren Blutes durch die Serinprotease Cathepsin A zunächst zu Tenofovir hydrolysiert. Anschließend wird Tenofovir zum pharmakologisch aktiven Metaboliten Tenofovirdiphosphat phosphoryliert. Tenofovirdiphosphat wird durch die viruseigene reverse Transkriptase in die virale DNA eingebaut und führt einen DNA-Kettenabbruch herbei. Dadurch wird die Virusreplikation gehemmt (2). Tenofovir wirkt spezifisch auf das HBV und das humane Immundefizienzvirus (HIV-1 und HIV-2) und wird auch in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit HIV-1-Infektion eingesetzt.

Aus der Festlegung der ZVT des G-BA ergaben sich vier Fragestellungen (d. h. therapeutische Situationen) zur Bewertung des Zusatznutzens von TAF in folgenden Patientengruppen:

- therapienaive Erwachsene, ZVT: (PEG-)Interferon alfa-2a oder Tenofovirdisoproxil(fumarat) (TDF) oder Entecavir;
- vorbehandelte Erwachsene, ZVT: patientenindividuelle antivirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen;
- therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, ZVT: TDF oder Entecavir;
- vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, ZVT: TDF.

■ **Dossierbewertung IQWiG:** Das IQWiG bemängelte die vom pU vorgenommene Zuordnung von therapienaiven und vorbehandelten Patienten jeweils in „oral antiviral unvorbehandelte“ und „oral antiviral vorbehandelte“ Patienten. Parenteral mit Interferon vorbehandelte Patienten wurden einer anderen Fragestellung zugeordnet als vom G-BA festgelegt. Die vorgelegten Daten aus zwei randomisierten, doppelblinden Studien waren aus Sicht des IQWiG für die Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet, weil sie inhaltlich unvollständig waren und durch weitere Limitationen eine eingeschränkte Interpretierbarkeit aufwiesen (3).

■ **Stellungnahme AkdÄ:** Die AkdÄ stimmte der Kritik des IQWiG bezüglich der Fokussierung auf Schadwirkungen von TAF auf Nierenfunktion (Erkrankungen der Nieren und Harnwege) und Knochenstoffwechsel (Veränderungen der Knochendichte/Frakturen) durch den pU zu. Die hierbei gewählten Surrogatvariablen sind als Endpunkte für die

Vorhersage eines langfristigen klinischen Effektes nicht geeignet. Die Verschlechterung der Kreatinin-Clearance mit der verwendeten Methode (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault) ließ aus Sicht der AkdÄ nur eine Beurteilung der aktuellen Nierenfunktion, nicht aber eine Aussage über die Entwicklung einer zukünftigen dauerhaften Beeinträchtigung der Nierenfunktion zu. Die beobachtete geringe Abnahme der Knochendichte ist ebenfalls ungeeignet, die zu erwartende Frakturrate als klinisch relevanten Endpunkt vorherzusagen. Auch wenn die vorgelegten Studien eine geringere Beeinträchtigung der Nierenfunktion und des Knochenstoffwechsels durch TAF im Vergleich zu TDF andeuten, sind sie nicht geeignet, eine verlässliche Langzeitprognose bezüglich klinisch relevanter Nierenfunktionsstörungen oder Knochenbrüchen zu abzuleiten. Des Weiteren wies die AkdÄ auf mögliche Unterschiede bezüglich neurologischer unerwünschter Wirkungen zuungunsten von TAF sowie auf die Veränderungen des Fettstoffwechsels unter TAF hin, die bezüglich kardiovaskulärer Folgewirkung bei einer über Jahrzehnte durchzuführenden Behandlung durchaus Relevanz erlangen können, insbesondere auch weil es aktuelle Hinweise auf einen möglicherweise kardio- protektiven Effekt von TDF gibt (4).

- **Beschluss des G-BA:** Der G-BA folgte der Dossierbewertung vom IQWiG und der Stellungnahme der AkdÄ und beschloss, dass ein Zusatznutzen von TAF nicht belegt ist. Die Entscheidung wurde mit der mangelnden, bruchstückhaften Ergebnispräsentation durch den pU bezüglich der selektiven Darstellung spezifischer oder häufiger unerwünschter Ereignisse begründet. Damit war es dem G-BA nicht möglich, alle für die Bewertung des Zusatznutzens relevanten Daten lückenlos und inhaltlich im Dossier des pU nachzuvollziehen und eine Beurteilung des Zusatznutzens bzw. eines möglichen Schadens abzugeben. Für die Patientengruppe der Jugendlichen wurden keine Ergebnisse aus klinischen Studien für die Nutzenbewertung vorgelegt (5).

**Tabelle 1: Ergebnisse der Nutzenbewertung von Tenofoviralfenamid**

Wirkstoff	Indikation	IQWiG: frühe NB	AkdÄ: Stellungnahme zur frühen NB	G-BA: Beschluss vom 15.12.2016
Tenofovir- alafenamid (Vemlidy®)	Behandlung der chronischen Hepatitis-B-Infektion bei: 1 therapienaiven Erwachsenen 2 therapieerfahrenen Erwachsenen sowie bei 3 therapienaiven Jugendlichen 4 therapieerfahrenen Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)	1: ZN nicht belegt 2: ZN nicht belegt 3: ZN nicht belegt 4: ZN nicht belegt	1: ZN nicht belegt 2: ZN nicht belegt 3: ZN nicht belegt 4: ZN nicht belegt	1: ZN nicht belegt 2: ZN nicht belegt 3: ZN nicht belegt 4: ZN nicht belegt

NB: Nutzenbewertung; ZN: Zusatznutzen

## Literatur

- 1 Robert Koch-Institut (RKI): Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2015: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch\\_2015.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2015.pdf?__blob=publicationFile) (letzter Zugriff: 17. Juli 2017). Berlin, 1. März 2016.
- 2 Birkus G, Bam RA, Willkomm M et al.: Intracellular activation of Tenofovir alafenamide and the effect of viral and host protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 60: 316-322.
- 3 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 520 Tenofoviralfenamid (chronische Hepatitis B) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A17-13 - Version 1.0: [https://www.iqwig.de/download/A17-13\\_Tenofoviralfenamid\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-13_Tenofoviralfenamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf). Stand: 29. Juni 2017.
- 4 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Tenofoviralfenamid (chronische Hepatitis B), Nr. 520, A17-13, Version: 1.0, Stand: 29. Juni 2017. Berlin, 24. Juli 2017.
- 5 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tenofoviralfenamid: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4558/2017-09-21\\_AM-RL-XII\\_Tenofoviralfenamid\\_D-280\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4558/2017-09-21_AM-RL-XII_Tenofoviralfenamid_D-280_TrG.pdf). Berlin, 21. September 2017.

Dieser Artikel wurde am 20. November 2017 vorab online veröffentlicht.

## Ixekizumab (Taltz®) (frühe Nutzenbewertung)

### In Kürze

- Mit dem Interleukin-Antagonisten Ixekizumab wurde ein weiteres biologisch hergestelltes Arzneimittel für Patienten mit einer Plaque-Psoriasis zugelassen und in den Markt eingeführt.
- Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind, lagen für das **IQWiG** keine verwertbaren Daten und somit auch kein Zusatznutzen vor. Die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Daten aus der Studie RHBZ wurden nicht in die Bewertung eingeschlossen, weil ein zu großer Anteil der Patienten mit einer Phototherapie vorbehandelt war.  
Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für diese nicht geeignet sind, sieht das **IQWiG** anhand der vorgelegten Ergebnisse der Studie IXORAS positive und negative Effekte für Ixekizumab. Zusammenfassend ergibt sich für diese Patientengruppe ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ixekizumab.
- Die **AkdÄ** sieht für die Patientengruppe mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ebenso wie das **IQWiG** aufgrund der fehlenden Daten keinen Zusatznutzen für Ixekizumab.  
Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie inklusive Phototherapie nicht angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, sieht die **AkdÄ** einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Ustekinumab.
- Der **G-BA** beauftragte das **IQWiG** mit einer ergänzenden Bewertung der Studie RHBZ unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen. Die ergänzende Bewertung des **IQWiG** ergab positive Effekte bei PASI 100 und Hautschmerz, bei der Erscheinungsfreiheit Gesicht/Hals sowie bei der Lebensqualität und beim Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Der **G-BA** bescheinigte Ixekizumab daher einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
- Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien nicht angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorlag, sieht der **G-BA** für Ixekizumab positive Effekte bei der Morbidität (PASI 100) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die für den **G-BA** durch negative Effekte bei den nicht schweren Nebenwirkungen sowie beim Endpunkt allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort nicht infrage gestellt wurden. Für den dem **IQWiG** zur nachträglichen Bewertung vom **G-BA** in Auftrag gegebenen Endpunkt Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) bei Patienten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab. Zusammenfassend stellte der **G-BA** einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen fest.

Die Plaque-Psoriasis ist mit einer Prävalenz von 2 % in der europäischstämmigen Bevölkerung eine häufige Hauterkrankung. Dem Krankheitsverlauf und den Leitlinien entsprechend erfolgt die Behandlung einer Plaque-Psoriasis primär mit topischen Wirkstoffen. Die systemische Therapie bleibt schweren, therapieresistenten Formen der Psoriasis vorbehalten (z. B. chronisch aktive, großflächige Psoriasis, psoriatische Erythrodermie).

- Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen, sind grundsätzlich die Wirkstoffe Acitretin, Ciclosporin, Fumarsäureester und Methotrexat (MTX) zugelassen.
- Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, MTX oder PUVA nicht ansprechen, diese nicht vertragen oder Kontraindikationen dagegen haben, sind grundsätzlich die TNF-alpha-Inhibitoren Adalimumab, Infliximab und Etanercept, die Interleukin-Antagonisten Secukinumab und Ustekinumab sowie der PDE-Antagonist Apremilast zugelassen.

Mit dem Interleukin-Antagonisten Ixekizumab wurde ein weiteres biologisch hergestelltes Arzneimittel für diese Patientengruppen zugelassen und in den Markt eingeführt.

Für das Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ergaben sich für die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen, zwei Fragestellungen (siehe Tabelle 1).

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

Fragestellung	Indikation	ZVT
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind.	<b>Fumarsäureester</b> oder Ciclosporin oder <b>Methotrexat</b> oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB)
B	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschl. Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.	Adalimumab oder Infliximab oder <b>Ustekinumab</b>

ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie; PUVA: Psoralen und UVA-Licht.

**Fragestellung A**

- Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind, lagen weder für das IQWiG noch für die AkdÄ zunächst verwertbare Daten vor, sodass im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen gesehen wurde (1-3).
- In seinem Dossier zu Ixekizumab legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) in Modul 4 A für die Indikation Plaque-Psoriasis bei Patientinnen und Patienten, die für eine

systemische Therapie geeignet sind, die Studie RHBZ vor. Diese Studie wurde vom IQWiG zunächst nicht in die Bewertung eingeschlossen, weil ein zu großer Anteil der Patienten bereits mit einer Phototherapie vorbehandelt war. Der G-BA beauftragte das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung dieser Studie unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen. Die Studie RHBZ ist eine kontrollierte Studie mit Psoriasis-Patienten, die noch keine systemische Therapie erhalten hatten. Die 24-wöchige Studie hatte ein offenes, dreiarmliges Design, die klinischen Endpunkte (u. a. PASI, Erscheinungsfreiheit Gesicht-/Hals-Bereich, Erscheinungsfreiheit Genitalbereich) wurden verblindet erhoben. Die Patienten erhielten randomisiert Ixekizumab oder Methotrexat oder Fumarsäureester. Für die Nutzenbewertung wurde aufgrund der Vortherapien nur eine Teilpopulation (n = 131) der Studie herangezogen: Ixekizumab (n = 40), Fumarsäureester (n = 43), Methotrexat (n = 48). Die ergänzende Bewertung des IQWiG ergab positive Effekte bei PASI 100 und Hautschmerz, bei der Erscheinungsfreiheit Gesicht/Hals sowie bei der Lebensqualität und beim Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Der G-BA bescheinigte Ixekizumab daher einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (4-6).

**Tabelle 2: Ergebnisse der Nutzenbewertung von Ixekizumab, Fragestellung A**

Dossierbewertung IQWiG	Stellungnahme AkdÄ	IQWiG-Addendum zur frühen Nutzenbewertung	Beschluss G-BA
Zusatznutzen nicht belegt.	Zusatznutzen nicht belegt.	Ergänzenden Auswertungen der Studie RHBZ: Positive Effekte bei PASI 100 und Hautschmerz, bei der Erscheinungsfreiheit Gesicht/Hals sowie bei der Lebensqualität und beim Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse.	<b>Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen.</b>

**Fragestellung B**

- Grundlage der Nutzenbewertung war die die vom pU eingereichte IXORAS-Studie, eine zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch laufende randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie. Sie vergleicht Ixekizumab mit Ustekinumab bei Psoriasis-Patienten, die ein Therapieversagen, eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber mindestens einer systemischen Therapie (einschließlich Methotrexat, Ciclosporin, Phototherapie) haben. Insgesamt wurden 302 Patienten randomisiert und einer Behandlung mit Ixekizumab (n = 136) oder Ustekinumab (n = 166) zugeteilt. Die Bewertung basierte auf der geplanten Interimsanalyse zu Woche 24.
- Das IQWiG sieht auf der Grundlage der vorgelegten IXORAS-Studie sowohl positive als auch negative Effekte für Ixekizumab. Für die Endpunktkategorie Morbidität (Remission PASI 100) konstatiert es einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität beim Endpunkt Dermatology Quality of Life Index (DLQI; 0 oder 1) einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab. Für den Endpunkt Allgemeine Erkran-

kungen und Beschwerden am Verabreichungsort ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlich höheren Schaden. Dieser stellt die positiven Effekte von Ixekizumab jedoch nicht infrage. Zusammenfassend ergibt sich für diese Patientengruppe ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab (1;2).

- Die **AkdÄ** stimmt der oben genannten Bewertung des IQWiG zu und sieht somit auch einen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen. Es handelt sich um eine Einzelstudie mit (relativ) begrenzter Patientenzahl und kurzer Beobachtungsdauer. Die kurze Beobachtungsdauer von 24 Wochen für eine Erkrankung mit typischerweise schwankenden, undulierenden Verläufen ist aber unbefriedigend. Durch die Art der Auswertung zu einem fixen Zeitpunkt wurden zudem etwaige Schwankungen während dieser Zeit in der Krankheitsaktivität nicht erfasst. Die Rate an kompletten Remissionen ist unter Ixekizumab ca. doppelt so hoch wie unter Ustekinumab (ca. 50 % vs. 25 %). Vor diesem Hintergrund ist es wenig relevant, dass zum Befall von Nägeln, Genitalbereich und Kopf/Halsregion keine validen Aussagen gemacht werden können. Die Abwägung von Zusatznutzen und Schaden erscheint angemessen. Ixekizumab verursacht deutlich häufiger Lokalreaktionen, diese können aber den positiven Effekt auf die Remissionsrate nicht aufheben oder relevant mindern. Wegen der bisher begrenzten Beobachtungsdauer und im Hinblick auf den undulierenden Krankheitsverlauf der Plaque-Psoriasis fordert die AkdÄ allerdings weitere Daten zur Effektivität und Sicherheit von Ixekizumab (3).
- Der **G-BA** sieht wie das IQWiG positive Effekte bei der Morbidität (PASI 100) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der negative Effekt bei den nicht schweren Nebenwirkungen sowie beim Endpunkt allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort stellte für den G-BA die positiven Effekte von Ixekizumab ebenfalls nicht infrage. Bei den Endpunkten PASI 90 und PASI 75 zeigten sich keine vom PASI 100 abweichenden Ergebnisse. Bei den krankheitsspezifischen Symptomen Hautschmerz und Juckreiz konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen gezeigt werden. Es wäre zu erwarten gewesen, dass sich die Unterschiede im PASI auch bei diesen Symptomen widerspiegeln. Für den dem IQWiG zur nachträglichen Bewertung vom G-BA in Auftrag gegebenen Endpunkt Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) bei Patienten, bei denen zu Studienbeginn ein Nagelbefall vorlag, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab. Zusammenfassend stellte der G-BA einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen fest (4-6).

**Tabelle 3: Ergebnisse der Nutzenbewertung von Ixekizumab, Fragestellung B**

Dossierbewertung IQWiG	Stellungnahme AkdÄ	IQWiG-Addendum zur frühen Nutzenbewertung	Beschluss G-BA
Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen.	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen.	Bewertung des Endpunkts Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) der Studie IXORAS: Bei Patienten, bei denen zu Studienbeginn ein Nagelbefall vorlag, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab.	Hinweis auf geringen Zusatznutzen.

## Literatur

- 1 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 514 Ixekizumab (Plaque Psoriasis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A17-07 - Version 1.0: [https://www.iqwig.de/download/A17-07\\_Ixekizumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-07_Ixekizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf). Stand: 30. Mai 2017.
- 2 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 528 Ixekizumab - Addendum zum Auftrag A17-07 (Ixekizumab, Plaque Psoriasis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A17-30 - Version 1.0: [https://www.iqwig.de/download/A17-30\\_Ixekizumab\\_Addendum-zum-Auftrag-A17-07\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-30_Ixekizumab_Addendum-zum-Auftrag-A17-07_V1-0.pdf). Stand: 28. Juli 2017.
- 3 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Ixekizumab), Nr. 514, A17-07, Version 1.0, Stand: 30. Mai 2017. Berlin, 22. Juni 2017.
- 4 Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Frühe Nutzenbewertung - Ixekizumab: <http://www.kbv.de/html/30224.php>. Letzter Zugriff: 29. November 2017.
- 5 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ixekizumab: [https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?session.sessionid=b5be1824e4483588deb79ddc05c14ede&page.navid=detailsearchlisttodetailsearchdetail&fts\\_search\\_list.selected=8b0251d34cbb84ac&fts\\_search\\_list.destHistoryId=78373](https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?session.sessionid=b5be1824e4483588deb79ddc05c14ede&page.navid=detailsearchlisttodetailsearchdetail&fts_search_list.selected=8b0251d34cbb84ac&fts_search_list.destHistoryId=78373). Berlin, 17. August 2017.
- 6 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ixekizumab: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17\\_AM-RL-XII\\_Ixekizumab\\_D-275\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_TrG.pdf). Berlin, 17. August 2017.

Dieser Artikel wurde am 17. Januar 2018 vorab online veröffentlicht.



## Fortbildung

### Fortbildungsveranstaltung in Saarbrücken

Modifizierter Nachdruck aus: Saarländisches Ärzteblatt 2018; 71 (1): 31-32

Am 18.10.2017 hat die AkdÄ in Zusammenarbeit mit der Kassenärztlichen Vereinigung und der Ärztekammer des Saarlandes eine Fortbildungsveranstaltung durchgeführt. Die ca. 60 Teilnehmer erhielten einen Überblick zu folgenden Themen:

- Lipidwirksame Therapie zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen  
Dr. med. Hans Wille, Bremen, Mitglied der AkdÄ
- Osteoporosetherapie 2017 – wo ist der Fortschritt?  
Prof. Dr. med. Hans Christian Kasperk, Heidelberg, Mitglied der AkdÄ
- Neue Arzneimittel 2016/2017 – eine kritische Bewertung  
Prof. Dr. med. Lutz Hein, Freiburg, Mitglied der AkdÄ

**Dr. med. Hans Wille** (Facharzt für Innere Medizin, Facharzt für Pharmakologie) beschrieb in seinem Vortrag die lipidwirksame Therapie zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Dabei gab er einen Überblick zur Studienlage verschiedener Lipidsenker und bei welchen Indikationen deren Einsatz sinnvoll oder auch nicht sinnvoll sein kann. Die Nutzenbelege sogenannter Hochdosistherapien mit Statinen wurden kritisch dargestellt und erläutert, dass der Nutzen einer zielwertgerichteten Therapie mit Statinen bisher in keiner randomisierten Studie klar belegt wurde. Dr. Wille ging auch näher auf andere Wirkstoffe wie Ezetimib, Evolocumab und Alirocumab ein und machte darauf aufmerksam, dass schwerwiegende Nebenwirkungen unter Statinen wie gesicherte Myopathien insgesamt selten seien. Abschließend nahm er kritisch Stellung zu einzelnen risikoadaptierten Therapieempfehlungen der ESC-Leitlinie von 2016.

**Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Hans Christian Kasperk** (Facharzt für Innere Medizin) ging in seinem Vortrag auf den bisherigen Fortschritt in der Osteoporosetherapie ein. Er zeigte Einsatzmöglichkeiten verschiedener Wirkstoffe (z. B. bei Romosozumab, Denosumab oder Raloxifen) auf und erklärte u. a. die Wirkmechanismen in Bezug auf Knochenbildung und Knochendichte. Auch die momentane Studienlage wurde näher beleuchtet. Prof. Kasperk gab zu bedenken, dass der tatsächliche Fortschritt bestimmter Präparate bzw. das absolute Risiko beim Einsatz von Arzneimitteln gegen Osteoporose zum Teil deutlich von Leitlinien oder Broschüren der Hersteller abweichen würde. Seiner Meinung nach seien Standard-Bisphosphonate bei gesicherter Compliance die beste Wahl. Alternativen sollten individuell geprüft werden.

**Prof. Dr. med. Lutz Hein** (Facharzt für Pharmakologie und Toxikologie) nahm eine kritische Bewertung neuer Arzneimittel aus 2016/2017 vor. So seien im Jahr 2017 26 neue Arzneimittel auf den Markt gekommen. Näher beleuchtet wurden u. a. Mittel der Rheuma-

therapie, gegen Hepatitis C oder auch Hämophilie A. Genannt wurden hier Wirkstoffe wie z. B. Baricitinib, Lonococog alfa oder auch Sofosbuvir. Die Teilnehmer erhielten Tipps zum richtigen Einsatz verschiedener neuer Wirkstoffe, zu deren Zulassung und auch zur momentanen Studienlage. Auch die derzeitige Gesetzeslage hinsichtlich der Verordnung von Cannabis wurde erläutert. Prof. Hein berichtete, dass sofern Cannabinoide medizinisch notwendig seien, sowohl Bundesärztekammer als auch die AkdÄ den Einsatz von Fertigarzneimitteln befürworten würden. Die Verordnungsfähigkeit für medizinische Cannabisblüten werde bislang wegen fehlender Evidenz abgelehnt.

**Prof. Dr. med. Daniel Grandt**, Vorstandsmitglied der AkdÄ, führte als Moderator durch die Veranstaltung, die im Haus der Kassenärztlichen Vereinigung in Saarbrücken stattfand.

Die Vorträge von Dr. Wille und von Prof. Hein sind auf der Homepage der AkdÄ eingestellt unter: <https://www.akdae.de/Fortbildung/Vortraege/TS/2017/index.html>.

## Fortbildungsveranstaltungen und Symposien der AkdÄ 2018 (Auswahl)

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

**27.01.2018** – Fortbildungsveranstaltung im Rahmen des 53. Ärztekongresses der Fachmesse Medizin Vorträge (Stand: 27.01.2018) zu den Themen:

- Neue Arzneimittel 2017/2018 – eine kritische Bewertung (Prof. Dr. med. L. Hein)
- Neuere Entwicklungen in der medikamentösen ADHS-Therapie im Kindes- und Jugendalter (PD Dr. med. M. Pitzer)
- Stellenwert von cannabisbasierten Arzneimitteln und Medizinalhanf in der Inneren Medizin und Schmerzmedizin (Prof. Dr. med. W. Häuser)

können auf der Homepage der AkdÄ abgerufen werden unter:

<https://www.akdae.de/Fortbildung/Vortraege/TS/2018/index.html>.

**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-Schirrig-Straße 4–6, 44141 Dortmund

**16.04.2018** – Symposium im Rahmen des 124. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin: „Potenzial und Risiken von Biologika und Biosimilars“

16.30–18.00 Uhr

Veranstaltungsort: Congress Center Rosengarten, 68161 Mannheim

**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, Jägerberg 1, 06108 Halle (Saale)

**29.05.2018** – Kurs der AkdÄ im Rahmen des 86. Fortbildungskongresses der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung

Weitere Informationen: <http://www.akademienordrhein.info/norderney/>

**06.06.2018** – Symposium der AkdÄ im Rahmen der Medizinischen Fortbildungstage Thüringen

14.00–17.00 Uhr

Veranstaltungsort: Kaisersaal Erfurt, Futterstraße 15/16, 99084 Erfurt

**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:

ADHS-Therapie im Kindes- und Jugendalter ■ Biosimilars ■ Therapie der Osteoporose ■ Antibiotika ■ Leitliniengerechte Therapie der Depression ■ Klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen ■ Neue Arzneimittel 2017/2018 – eine kritische Bewertung ■ Fallbeispiele aus der Pharmakovigilanz ■ Medikationsfehler

Als Fortbildungsveranstaltungen anerkannt.

Auskunft und Organisation: Karoline Luzar

E-Mail: [Fortbildung@akdae.de](mailto:Fortbildung@akdae.de), [www.akdae.de](http://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)

AMTS-Forschungsprojekte

Medikationsplan / elektronischer Medikationsplan

Spezielle Patientengruppen in der AMTS (Pädiatrie, Geriatrie)

Ab sofort ist die Einreichung von Abstracts für Posterbeiträge möglich unter:  
[https://www.patientensicherheit2018.de/\\_contxt/welcome/](https://www.patientensicherheit2018.de/_contxt/welcome/)

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

[www.patientensicherheit2018.de](http://www.patientensicherheit2018.de)

Fortbildungspunkte sind bei der Ärztekammer und Apothekerkammer 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

Dr. med. Katrin Bräutigam  
 Dr. rer. nat. Heribert Düppenbecker  
 Dipl.-Biol. Henry Pacht (Grafik & Layout, Satz)  
 Sonja Schulze (Sekretariat)

### Anschrift der Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
 Postfach 12 08 64  
 10598 Berlin  
 Telefon: 030 400456-500  
 Telefax: 030 400456-555  
 E-Mail: avp@akdae.de  
 www.avponline.de  
 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 2018

