



# Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 46 – Ausgabe 1-2

März 2019

|  |    |
|--|----|
| EDITORIAL  | 3  |
| THERAPIE AKTUELL   |    |
| Iberogast® verursacht potenziell lebensbedrohliche Leberschäden:<br>Endlich werden Warnhinweise in der Fach- und Gebrauchsinformation<br>durch Bayer umgesetzt | 5  |
| Änderung der Galenik von Levothyroxin der Firma Merck  | 8  |
| Bewertung der krebsauslösenden Verunreinigung in sartanhaltigen Arzneimitteln  | 12 |
| Kryptogener Schlaganfall und persistierendes Foramen ovale   | 15 |
| Hydrochlorothiazid: Risiko von nichtmelanozytärem Hautkrebs –<br>Empfehlungen der AkdÄ zur Behandlung von Hypertonie und Herzinsuffizienz                      | 19 |
| ÜBERSICHTSARBEITEN   |    |
| Pharmakotherapie bei chronischen Rückenschmerzen   | 24 |
| Herpes-zoster-Impfung bei Älteren (Shingrix®)  | 31 |
| Welche Medikamente sollen vor Anästhesien abgesetzt werden?  | 39 |
| Interaktion von Metamizol und ASS:<br>Reicht die Evidenz für klinische Konsequenzen?   | 45 |
| S3-Leitlinie Neuroborreliose veröffentlicht  | 52 |
| Warum Antidepressiva-Studien scheitern:<br>Zunehmender Placeboeffekt oder abnehmende Wirksamkeit?  | 55 |
| Hyperkaliämie im Praxisalltag  | 59 |
| KOMMENTARE   |    |
| Herstellung von Arzneimitteln in der ärztlichen Praxis: Auslegungshilfe<br>zur Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung nach § 13 (2b) AMG                  | 65 |
| FALLBERICHTE   |    |
| Akute interstitielle Nephritis unter Vedolizumab   | 73 |
| NEUE ARZNEIMITTEL  |    |
| Erenumab (Aimovig®)  | 75 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>UPDATE – NEUE ARZNEIMITTEL</b>  |     |
| Cariprazin (Reagila®) (frühe Nutzenbewertung)  | 81  |
| <b>REZENSIONEN</b>   |     |
| „Antidepressiva – Wie man sie richtig anwendet und wer sie nicht nehmen sollte“  | 85  |
| <b>IN EIGENER SACHE</b>  |     |
| Europäische Fälschungsschutzrichtlinie und ihre Umsetzung in Deutschland   | 87  |
| Medizinische Apps:   |     |
| Vorsicht vor dem Einfluss kommerzieller Interessen der Hersteller  | 92  |
| Verfahren der frühen Nutzenbewertung – Stellungnahmen der AkdÄ   | 97  |
| Drug Safety Mail – Schnellinfo zu Arzneimittelrisiken für Ärzte  | 105 |
| Schulungsmaterial zu Arzneimitteln: Die Blaue Hand kennzeichnet Material, das von den Behörden geprüft und genehmigt wurde | 106 |
| <b>FORTBILDUNG</b>   |     |
| Fortbildungsveranstaltungen und Symposien der AkdÄ 2019 (Auswahl)  | 107 |

## Editorial

Acht Jahre ist es her, dass in Deutschland das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der GKV (AMNOG) eingeführt wurde. Es soll verhindern, dass dem Gesundheitssystem unnötige Mehrkosten für Pseudoinnovationen entstehen. Aus Sicht der Patientinnen und Patienten war damit verbunden die Hoffnung auf eine Zunahme echter Innovationen, also Neueinführungen von Arzneimitteln mit therapeutischem Mehrwert. Bezogen auf diese Hoffnung hat sich das AMNOG bisher noch nicht als wirksam erwiesen. Nach wie vor können neue Medikamente mit nicht quantifizierbarem oder nicht belegtem Zusatznutzen in Deutschland verordnet werden. Ein Effekt ist allenfalls in den Arzneimittelkosten zu sehen – die Einsparungen 2017 durch das AMNOG-Verfahren werden auf knapp 1,8 Mrd. Euro geschätzt (1).

Mühlbauer, B.

Die nüchterne Bilanz: Bei 137 von insgesamt 333 Bewertungsverfahren wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss das Fehlen eines Zusatznutzens beschlossen. In 64 Fällen wurde ein geringer Zusatznutzen gesehen, in 57 Verfahren wurde ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen anerkannt. Mit anderen Worten: In gerade einmal einem Fünftel der Verfahren wurde mindestens ein beträchtlicher zusätzlicher therapeutischer Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen. Das bleibt deutlich hinter dem zurück, was die AkdÄ von einer modernen Arzneimittelentwicklung als stetigen therapeutischen Fortschritt erwartet.

Nach wie vor ist das zentrale Problem, dass pharmazeutische Unternehmer für die Arzneimittelzulassung nur eine akzeptable Wirksamkeits-Risiko-Bilanz des neuen Präparates per se nachweisen müssen. Ein Vergleich mit den bisher für diese Indikation verfügbaren medikamentösen Therapien ist nicht unbedingt erforderlich. Ob die Neueinführung also eine klinisch relevante Verbesserung darstellt, ist für die Zulassung irrelevant. Im Sinne einer rationalen Arzneimitteltherapie ist dies inakzeptabel.

Die AkdÄ mit ihren fachkundigen Mitgliedern war von Anfang an an der frühen Nutzenbewertung beteiligt. Was fällt auf am Bericht der AkdÄ in dieser Ausgabe von AVP (2) zu diesem wichtigen Tätigkeitsbereich der Kommission?

Erstens hat sich die AkdÄ mit 32 Prozent an weniger Verfahren beteiligt als erwartet. Dies liegt vorwiegend an den begrenzten personellen Ressourcen, unter anderem in der Geschäftsstelle der AkdÄ. Eine stärkere Beteiligung der Kommission an den AMNOG-Verfahren wird von vielen Seiten gefordert. Dies erfordert aber eine bessere personelle Ausstattung der AkdÄ.

Zweitens erschreckt die oben genannte niedrige Zahl von Arzneimitteln mit gesichertem Zusatznutzen. Seit Jahren ist zu beobachten, dass etwa ein Drittel der neu zugelassenen Arzneimittel für die Behandlung von Krebskrankheiten entwickelt werden, da sich die pharmazeutische Industrie ganz gezielt auf dieses lukrative Marktsegment konzentriert. Regelmäßig muss die AkdÄ das unbefriedigende Design der Zulassungsstudien kritisieren, insbesondere, was Beobachtungsdauer, Endpunkte oder Vergleichstherapien angeht.

Bleibt es bei den derzeit wenig restriktiven Kriterien für die Zulassung von Arzneimitteln, kann diese nur mit der Verpflichtung zu weiteren Studien zum therapeutischen Stellenwert erfolgen. Deren Ergebnisse müssen obligat zur erneuten Nutzenbewertung führen – durchaus auch mit der Möglichkeit des Widerrufs der Erstattungsfähigkeit.

Ein drittes Problem sind Arzneimittel für seltene Krankheiten. Diese sogenannten Orphan Drugs hebeln die Nutzenbewertung aus, da bei ihnen gemäß Verfahrensordnung zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach AMNOG ein fiktiver, bereits durch die Zulassung belegter Zusatznutzen angenommen wird. Die Erfahrung der letzten Jahre zeigt, dass der Orphan-Drug-Status, insbesondere in der Onkologie, zunehmend missbraucht wird, um einer fairen Nutzenbewertung zu entgehen (3). Mit guter Begründung fordert die AkdÄ daher eine reguläre Nutzenbewertung auch für Orphan Drugs.

Eine günstige „Nebenwirkung“ hat das AMNOG allerdings aus wissenschaftlicher Sicht. Seit Langem ist bekannt, dass Publikationen klinischer Studien in wissenschaftlichen Journalen die Daten oft nur lückenhaft berichten, zum Teil selektiert zugunsten des Prüfpräparates des Sponsors. Selbst der Blick in das typische „supplementary material“ hilft hier selten weiter. Das Bewertungsverfahren nach AMNOG stellt demgegenüber einen Erkenntnisgewinn dar, da mit den verschiedenen Modulen des Dossiers alle Daten vollständig berichtet werden müssen (4).

## Literatur

- 1 von Stackelberg JM, Haas A, Tebinka-Olbrich A et al.: Ergebnisse des AMNOG-Erstattungsverfahrens. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2018; 217-238.
- 2 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Verfahren der frühen Nutzenbewertung – Stellungnahmen der AkdÄ. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2019; 46: 97-104.
- 3 Ludwig WD: Zulassungsverfahren für neue Arzneimittel in Europa In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2018; 27-51.
- 4 Köhler M, Haaq S, Biester K et al.: Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports versus regulatory reports, journal publications, and registry reports BMJ 2015; 350: h796.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

## Therapie aktuell

# Iberogast® verursacht potenziell lebensbedrohliche Leberschäden: Endlich werden Warnhinweise in der Fach- und Gebrauchsinformation durch Bayer umgesetzt

Iberogast® causes potentially life-threatening liver damages: Finally, warning notices are included in the use instructions by Bayer

### Zusammenfassung

Aufgrund der Lebertoxizität von Schöllkraut wurde bereits 2008 allen Phytopharmaka mit einer Tagesdosis von mehr als 2,5 mg Chelidonium-Gesamtalkaloiden die Zulassung entzogen. Alle Präparate mit einer niedrigeren Tages-Gesamtdosis, zu denen der 9-Kräuter-Extrakt Iberogast® gehört, mussten in die Patienteninformation Warnhinweise zur Lebertoxizität in die Gebrauchsanweisung aufnehmen. Dies ist bei Iberogast® aufgrund des Widerstands des pharmazeutischen Herstellers erst jetzt, zehn Jahre später, aufgrund neuer Fallberichte und unter dem Druck des BfArM erfolgt. Unter Nutzen-Risiko-Abwägung kann ein Schöllkraut-haltiges Iberogast® nicht mehr empfohlen werden.

Rosien, U.

### Abstract

Due to liver toxicity of chelidonium majus market authorisation of all phytopharmacological preparations containing more than 2.5 mg daily dose of whole Chelidonium alkaloids was withdrawn as early as 2008. For all preparations with lower daily doses – which applies for the 9-herbal extract Iberogast® – their instruction leaflet must include warnings on liver toxicity. In case of Iberogast®, due to refusal of the pharmaceutical company, these warnings were included not earlier than these days, ten years later, under the impression of new case reports and forced by BfArM. Concerning risks and benefits a Chelidonium majus containing Iberogast® cannot be recommended any longer.

Iberogast® (STW 5) ist ein alkoholischer Extrakt aus neun Kräutern, der unter anderem Schöllkraut enthält. Das in der traditionellen chinesischen Medizin und in der Naturheilkunde mit verschiedenen therapeutischen Wirkungen assoziierte Schöllkraut hat eine potenziell lebertoxische Wirkung. Aufgrund von 48 Einzelfallberichten wurde 2008 die Zulassung derjenigen Schöllkraut-haltigen Arzneimitteln, bei denen nach der Dosierungsanleitung in der Fach- oder Gebrauchsinformation mehr als 2,5 mg Gesamtalkaloide pro Tage eingenommen wurden, mit sofortiger Wirkung widerrufen (1).

Bei Präparaten, die eine Schöllkraut-Dosierung von 2,5 µg bis höchstens 2,5 mg pro Tag enthielten (wie Iberogast®) sollten die Fachinformationen geändert werden:

- Kontrolle der Transaminasen bei mehr als vierwöchiger Einnahme
- keine Einnahme bei bestehender Lebererkrankung oder früherer Lebererkrankung oder gleichzeitige Anwendung leberschädigender Arzneimittel
- sofortige Beendigung der Therapie bei klinischen Zeichen einer Leberschädigung

- ein Hinweis auf die Fallberichte mit möglicher Leberschädigung und Fälle mit Leberversagen
- diese Schöllkrautpräparate dürfen von Schwangeren und Stillenden nicht eingenommen werden.

Bayer, das Iberogast® seit der Übernahme von Steigerwald 2013 vermarktet, hat sich bis September 2018 geweigert, diese Hinweise in die Gebrauchsinformation aufzunehmen. Aufgrund neuer Fallberichte von schweren Leberschäden zu Iberogast®, davon einer mit tödlichem Ausgang, hat Bayer nun die oben genannten Informationen in die Gebrauchsinformation aufgenommen, um einer Anordnung des Sofortvollzugs durch das BfArM vorzukommen (2).

### Welcher Patient braucht Iberogast®?

Einzig für die Anwendung bei funktioneller Dyspepsie gibt es prospektive, randomisierte, doppelblinde Studien mit einem signifikanten positiven Effekt auf Symptome (3-5). Der Placeboeffekt auf Symptome ist in Studien bei funktioneller Dyspepsie jedoch immer hoch (bis 60 %) und geschmacksidentische Placebopräparate standen bei den genannten Studien regelhaft nicht zur Verfügung (6). Trotzdem findet es sich in aktuellen nationalen und internationalen Übersichten zur Therapie der funktionellen Dyspepsie (6;7). Vor dem Hintergrund der vom BfArM in diesem Jahr bewerteten Fälle kann Iberogast® für die funktionelle Dyspepsie (und alle weiteren Indikationen) nicht (mehr) empfohlen werden. Zu einer negativen Nutzen-Risiko-Bewertung Schöllkraut-haltiger Präparate kam die EMA in ihrem Assessment Report zu Chelidonium majus bereits 2010 (8).

Iberogast® ist ohne ärztliche Verschreibung erhältlich, aber apothekenpflichtig. Nach dem aktuellen Arzneiverordnungsreport wurden 2017 1,5 Millionen DDD des Präparates zulasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnet (bei Kindern) bzw. die Kosten (freiwillig) übernommen (9). Zur tatsächlichen Anwendungshäufigkeit gibt es nur Schätzungen, nach denen die Zahl der Tagesdosen um mindestens das Zehnfache höher liegen und Bayer bislang einen Umsatz im dreistelligen Millionenbereich ermöglichte. Bayer wäre gut beraten gewesen, bereits bei Übernahme von Steigerwald 2013 eine Schöllkraut-freie Iberogast®-Variante anzubieten und sollte dies jetzt umgehend tun.

### Fazit für die Praxis

Iberogast® erhält endlich Warnhinweise zur potenziell lebensbedrohlichen Lebertoxizität. Auch bei der funktionellen Dyspepsie, der einzigen Indikation, für die es positive Evidenz für Symptomlinderung gibt, kann die

Nutzen-Risiko-Abwägung nicht (mehr) positiv gesehen werden. Der Hersteller sollte Schöllkraut aus dem Präparat umgehend entfernen.

### Literatur

- 1 BfArM: Schöllkraut-haltige Arzneimittel zur innerlichen Anwendung: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV\\_STP/s-z/schoellkraut.html](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/s-z/schoellkraut.html) (letzter Zugriff: 9. Oktober 2018). Bonn, 5. Oktober 2018.
- 2 Bayer AG: Iberogast® Gebrauchsinformation: Information für den Anwender: <https://www.iberogast.de/static/documents/Iberogast-Gebrauchsinformation.pdf> (letzter Zugriff: 9. Oktober 2018). Stand: September 2018. (Zitate 3–9 siehe folgende Seite.)

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

- 3 Madisch A, Holtmann G, Mayr G et al.: Treatment of functional dyspepsia with a herbal preparation. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Digestion*. 2004; 69: 45-52.
- 4 von Arnim U, Peitz U, Vinson B et al.: STW 5, a phytopharmakon for patients with functional dyspepsia: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 1268-1275.
- 5 Melzer J, Rösch W, Reichling J et al.: Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast). *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1279-1287.
- 6 Madisch A, Andresen V, Enck P et al.: The diagnosis and treatment of functional dyspepsia. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 222-232.
- 7 Talley NJ, Walker MM, Holtmann G: Functional dyspepsia. *Curr Opin Gastroenterol* 2016; 32: 467-473.
- 8 European Medicines Agency (EMA): Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC): Assessment report on *Chelidonium majus* L., herba: [https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-report/final-assessment-report-chelidonium-majus-l-herba\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-report/final-assessment-report-chelidonium-majus-l-herba_en.pdf) (letzter Zugriff: 9. Oktober 2018). EMA/HMPC/369801/2009; London, 13. September 2011.
- 9 Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2018.

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

# Änderung der Galenik von Levothyroxin der Firma Merck

## Levothyroxin: Galenics of the drugs important?

### Zusammenfassung

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat im Juli 2018 gemeinsam mit den anderen beteiligten EU-Mitgliedsstaaten positiv über die geplante Einführung einer geänderten Formulierung von Levothyroxin-Tabletten der Firma Merck (Euthyrox®) entschieden. Ein auslösender Faktor zu diesem Verfahren war unter anderem, dass eine von den Gesundheitsbehörden in Frankreich gewünschte Verbesserung der Galenik des Thyroxinpräparates Levothyrox® 2017 zu einem massiven Anstieg von Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen und staatsanwaltlichen Ermittlungen geführt hatte.

Eine Analyse dieser Berichte zeigte kein prinzipiell neues Risiko im Zusammenhang mit der geänderten Formulierung. Eine Bioäquivalenz innerhalb enger Grenzen von 90 bis 111 Prozent ist demonstriert worden. Zudem ist für die neue Formulierung eine reduzierte Schwankung des Arzneistoffgehaltes innerhalb des Haltbarkeitszeitraums gezeigt worden.

Bei Neueinführungen oder Veränderungen zugelassener Präparate sollte frühzeitig eine adäquate Kommunikation an Ärzte, medizinisches Fachpersonal und Patienten erfolgen, damit es nicht wieder zu Verunsicherungen von Patienten durch eine hohe mediale Aufmerksamkeit bei extrem schnellen Verbreitungskanälen wie in Frankreich kommt.

Schatz, H.  
Diederich, S.

### Abstract

In July 2018, the German Federal Institute for Drugs and Medical Devices together with the other participated EU member states has made a positive decision on the market launch of a changed formulation of levothyroxin tablets by Merck (Euthyrox®). One catalyst of that decision was that French health authorities claim for better galenic formula for the thyroxin drug Levothyrox® led to a massive increase of signals for adverse events and investigations of the public state's attorney.

### Einleitung

Nach Umstellung der Galenik des Thyroxinpräparates Levothyrox® (Merck) in Frankreich (Austausch u. a. von Laktose durch Mannitol und Zitronensäure) stieg die Zahl der Berichte über unerwünschte Nebenwirkungen von 9000 im September auf über 150.000 an (1). Mehr als 60 Gerichtsverfahren wurden eingeleitet und eine Petition, die alte Formulierung wieder verfügbar zu machen, von mehr als 300.000 Personen unterschrieben. Inwieweit diese exorbitante Steigerung durch die Medienberichte mitbedingt war, mag offenbleiben. Die Meldungen über unerwünschte Nebenwirkungen mit der neuen Levothyroxin-Formulierung umfassten Schwindel, Krämpfe, Kopfschmerzen und Haarausfall, somit Symptome passend entweder zu einer Über- oder Unterdosierung von Thyroxin. In Deutschland wurde darüber frühzeitig im Blog der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie am 23. Oktober 2017 berichtet (2).

### Kommentar

#### 1. Bioverfügbarkeit von Levothyroxin-Präparaten

Merck hatte bereits im Jahre 2016 eine Bioäquivalenz-Studie veranlasst, die keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Formulierungen fand (3). Es wurden recht typi-

sche Dosierungen von 50 µg, 100 µg, and 200 µg getestet. Von daher scheint eine unterschiedliche Bioverfügbarkeit für die in Frankreich nach der Umstellung berichteten Symptome wohl ausgeschlossen. Dementsprechend sind auch keinerlei Berichte über Veränderungen der TSH-Werte nach der Umstellung zu finden.

Passend dazu hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Juli 2018 positiv über die geplante Einführung einer geänderten Formulierung von Levothyroxin-Tabletten der Firma Merck (Euthyrox®) entschieden, weil eine Bioäquivalenz der neuen Formulierung gegenüber der alten Zubereitung innerhalb enger Grenzen von 90 bis 111 Prozent eindeutig belegt war (4).

Die neue Formulierung enthält statt des Hilfsstoffes Laktose die Hilfsstoffe Mannitol und Zitronensäure. Beide Hilfsstoffe sind in der Arzneimittel- und Lebensmittelherstellung seit langer Zeit im Einsatz und ohne Bedenken. Für die neue Formulierung ist zudem eine reduzierte Schwankung des Arzneistoffgehaltes innerhalb des Haltbarkeitszeitraums gezeigt worden. Somit können nun engere Grenzen (Spezifikationen) für den Arzneistoffgehalt über die gesamte Laufzeit des Arzneimittels eingehalten werden (neu: 95–100 %). Am Beispiel einer 150 µg Tablette bedeutet das, dass nach der alten Spezifikation (90–100%) am Ende der Haltbarkeit eventuell nur noch 135 µg Wirkstoff in der Tablette sein konnten, wobei das nach der neuen Spezifikation nun auf 142,5 µg limitiert ist. Hierbei ist zu erwähnen, dass 135 µg Wirkstoff in einer mit 150 µg deklarierten Tablette unter der nächst niedrigen verfügbaren Dosierung von Thyroxin-tabletten (137,5 µg) liegen.

Neben dieser Verbesserung in der Haltbarkeit des Wirkstoffes haben die neuen Zusatzstoffe den zusätzlichen Vorteil, dass die neue Formulierung besser für Patienten mit Laktoseintoleranz oder der seltenen hereditären Galaktoseintoleranz geeignet sein könnte.

## 2. Therapeutische Breite von Levothyroxin-Präparaten

Grundsätzlich zeichnet sich Levothyroxin durch einen schmalen therapeutischen Bereich aus, sodass Über- und Unterdosierungen häufig sind (5). So könnten schon geringe Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zu klinischen Symptomen führen. Daher sollte man immer bereits sechs bis acht Wochen nach Umstellung von einem auf das andere Präparat oder Dosisänderung klinische Symptome und Laborwerte überprüfen.

Levothyroxin ist das in Deutschland am häufigsten verordnete Arzneimittel. Da es bei Präparatewechsel zu entsprechenden Patientenberichten und auch zu Berichten über TSH-Veränderungen gekommen ist, soll man in der Dauertherapie möglichst bei der gleichen Firma bleiben. Aus diesem Grunde hat der GBA 2014 Levothyroxin auf die Liste der Arzneimittel gesetzt, die auch ohne Durchstreichen des Aut-idem-Kästchens (§ 129 Abs. 1 SGB V) nicht vom Apotheker ausgetauscht werden dürfen (6).

Der häufigste Grund bei Problemen in der Schilddrüsenhormoneinstellung ist aber Non-Compliance (nicht nüchterne Einnahme, vergessene Dosis usw.). Es sei erwähnt, dass in diesen Fällen die Tagesdosis (1,6–1,8 µg/kg Körpergewicht/Tag) auch als kumulierte einmalige Wochendosis Levothyroxin ohne Nebenwirkungen gegeben werden kann (5).

## 3. Herkunftsländer von Wirkstoff und Zusatzstoffen

Bei der sehr ausgeprägten medialen Aufmerksamkeit und der zudem etwas später auftre-

tenden Berichterstattung über Valsartan wurde auch berichtet, dass Merck sein neues Präparat mit billigeren Substanzen aus China produziere. Auf Nachfrage teilte die Firma aber mit, dass der Wirkstoff, das Levothyroxin, in Deutschland hergestellt werde. Die Zusatzstoffe allerdings würden – wechselnd – aus unterschiedlichen, auch ausländischen Quellen bezogen, müssen jedoch den in Deutschland vorgeschriebenen Qualitätsanforderungen entsprechen.

Eine Produktion mit Begleitsubstanzen – etwa aus China – ist auch bei zahlreichen anderen Medikamenten der Fall, ohne dass entsprechende Zusammenhänge in diesem Ausmaß berichtet wurden. Da es hier ohnehin von Medikament zu Medikament und von Firma zu Firma verschiedene Zusatzstoffe gibt, ist dieses als Ursache für die zahlreichen berichteten Symptome unwahrscheinlich.

Grundsätzlich stehen bei solchen Fragestellungen Levothyroxin-Tropfen (in Deutschland: Eferox® Lösung) zur Verfügung. Bei Umstellung von Tabletten auf Tropfen ist aufgrund besserer Bioverfügbarkeit der Tropfen auf eine mögliche TSH-Absenkung zu achten (7).

#### 4. Überreaktion eines sensiblen Patientenkollektives

Jeder, der Patienten mit Unterfunktion/Hashimoto-Thyreoiditis behandelt, hat die Erfahrung gemacht, dass in dieser sehr häufigen Patientengruppe zahlreiche Mythen und falsche Fakten kursieren. Dementsprechend wird – vermutlich nicht zu Unrecht – angenommen, dass die berichteten erhöhten Nebenwirkungen inklusive Gerichtsverfahren durch eine entsprechende Kommunikation in Selbsthilfeforen usw. induziert sein könnte (8).

Eine entsprechende Reaktion bei Schilddrüsenpatienten nach Medienbekanntmachung einer veränderten Galenik ist gut dokumentiert: Im Jahre 2009 publizierte das British Medical Journal (9) eine Studie über dieses Thema, als in Neuseeland das 30 Jahre lang verwendete Präparat Eltroxin® nach Produktion in Kanada mit neuer Galenik aus Deutschland und später aus Österreich bezogen wurde. Hier kam es kurzzeitig zu einem nahezu 2000-fachen Anstieg von berichteten Nebenwirkungen, was aber auch sehr schnell nach Abnahme der Berichterstattung in den Medien wieder abnahm. Eine ähnliche Beruhigung findet derzeit auch in Frankreich statt.

### Fazit für die Praxis

Es existieren keinerlei Belege, dass die berichteten Nebenwirkungen unter der veränderten Herstellung von Levothyroxin der Firma Merck in Frankreich eine rationale Grundlage durch veränderte Bioverfügbarkeit oder durch andere Zusatzstoffe hat. Ganz im Gegenteil konnte im Verlauf sogar belegt werden, dass die neue Zubereitung sogar galenische Vorteile hinsichtlich der Wirkstoffstabilität hat. Somit scheint hier die mediale Informationsverarbeitung eine grosse Rolle gespielt zu haben, zumal insbesondere endokrinologische Patienten

durch Begriffe wie „bioidentische Hormone“ sehr anfällig für von den Medien und durch Dr. Google getriebene Kampagnen zu sein scheinen.

Die verordnenden Ärzte sollten daher – wie empfohlen – generell eher einen Präparatewechsel bei Levothyroxin vermeiden und auf eine klare evidenzbasierte Patientenkommunikation achten.

Der Pharmaindustrie sollte dieses Beispiel auch eine Lehre sein, sodass wir auch hier auf eine klarere und frühzeitigere Informationsstrategie hoffen können.

## Literatur

- 1 Solère P: Levothyrox® nouvelle formule: et si tout n'était qu'une question de formulation galénique?: <https://francais.medscape.com/voirarticle/3603501> (letzter Zugriff: 5. Februar 2019), Artikel vom 17. August 2017.
- 2 Schatz H: Levothyroxin: Galenik der Präparate wichtig? <https://blog.endokrinologie.net/> (letzter Zugriff: 5. Februar 2019). DGE-Blogbeitrag vom 23. Oktober 2017.
- 3 Gottwald-Hostalek U, Uhl W, Wolna P, Kahaly GJ: New levothyroxine formulation meeting 95-105% specification over the whole shelf-life: results from two pharmacokinetic trials. *Curr Med Res Opin* 2017; 33: 169-174.
- 4 Paesler J, Frizler M, Grüger T: Einführung einer geänderten Formulierung von Levothyroxin-Tabletten der Firma Merck (Euthyrox®). *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 2018, Ausgabe 3: 4-10.
- 5 de Carvalho GA, Paz-Filho G, Mesa Junior CO, Graf H: Management of endocrine disease: pitfalls on the replacement therapy for primary and central hypothyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2018; 178: R231-R244.
- 6 Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Abschnitt M und Anlage VII – Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen (aut idem) gemäß § 129 Absatz 1a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist (1. Tranche); vom: 18.09.2014; Bundesministerium für Gesundheit. BAnz AT 09.12.2014, B4.
- 7 Virili C, Giovannella L, Fallahi P et al.: Levothyroxine therapy: changes of TSH levels by switching patients from tablet to liquid formulation. a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 10.
- 8 Wemeau JL, Ladsous M: [Levothyrox((R)): The teachings of a senseless polemic]. *Presse Med* 2017; 46: 887-889.
- 9 Faasse K, Cundy T, Petrie KJ: Medicine and the media. Thyroxine: anatomy of a health scare. *BMJ* 2009; 339: b5613.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von H. Schatz verneint.

S. Diederich hat Vortragshonorare von Berlin-Chemie und von Bayer Vital erhalten.

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Helmut Schatz, Bochum  
helmut.schatz@rub.de

Prof. Dr. med. Sven Diederich, Berlin  
sven.diederich@medicover.de

# Bewertung der krebsauslösenden Verunreinigung in sartanhaltigen Arzneimitteln

Evaluation of the cancerogenous contamination in sartan containing drugs

## Zusammenfassung

In Valsartan-haltigen Arzneimitteln einer chinesischen Firma wurden geringe Mengen von Dimethyl-N-Nitrosamin (NDMA) gefunden. Dieser Stoff ist krebsauslösend. Die Risiken durch diese Verunreinigungen werden in diesem Artikel diskutiert.

Gundert-Remy, U.

## Abstract

In valsartan containing drugs of a chinese manufacturer small amounts of dimethyl-n-nitrosamine were found. This substance is carcinogen. The risks of this contamination are discussed.

In den vergangenen Monaten wurden sartanhaltige Arzneimittel aufgrund einer Verunreinigung mit Dimethyl-N-Nitrosamin (NDMA) vom Markt zurückgerufen. Es ist inzwischen klar, dass die Verunreinigung mit NDMA als Beiprodukt einer bestimmten Synthese des Wirkstoffs des jeweiligen Sartans auftritt und dass die neuerlich festgestellte Verunreinigung durch eine einige Jahre nach Zulassung vorgenommene Änderung des Syntheseverfahrens bedingt ist.

NDMA ist eine krebsauslösende Substanz; der Mechanismus beruht auf einer Änderung des Erbguts (genotoxische Wirkung) (1). NDMA ist durch die International Agency on Research on Cancer (IARC) der WHO im Jahr 1987 als ein krebserzeugender Stoff der Klasse 2A, also eines krebsauslösenden Stoffes, dessen Wirkung im Tierversuch gezeigt wurde und das deshalb wahrscheinlich auch ein krebsauslösender Stoff beim Menschen ist, eingestuft worden (2). Unter Berücksichtigung, dass mittlerweile epidemiologische Studien beim Menschen vorliegen, in denen ein dosisabhängiger Anstieg von Tumoren insbesondere des Gastrointestinaltraktes gezeigt wurde (3-5), würde eine aktuelle Bewertung die Einstufung Klasse 1 (humanes Kanzerogen) ergeben.

Die Kenntnis, dass ein Stoff kanzerogen ist, erlaubt noch keine Abschätzung des Risikos. Auch bei kanzerogenen Stoffen trifft die Regel zu, dass bei geringer Exposition ein geringeres Risiko besteht als bei höherer Exposition.

Insofern benötigt man für eine Risikoabschätzung die Höhe der Exposition, mit anderen Worten die Beantwortung der Frage, wieviel NDMA nimmt ein Patient pro Tag auf, wenn er mit Valsartan-Tabletten behandelt wird. Messungen des Zentrallaboratoriums der deutschen Apotheker haben Konzentrationen des NDMA in Höhe von bis zu 22 µg pro 320 mg Tablette ergeben (6).

Üblicherweise kann aus entsprechenden Daten für toxikologische Endpunkte eine Dosis ermittelt werden, von der angenommen werden kann, dass sie unbedenklich ist, mit anderen Worten, bei der kein toxischer Effekt zu erwarten ist. Für genotoxische, d. h. durch Veränderung der Erbsubstanz bedingte, krebsauslösende Stoffe wie dem NDMA ist es nicht möglich, eine solche Dosis, die als unbedenklich gelten kann, zu bestimmen, weil davon ausgegangen wird, dass auch eine geringste Dosis noch einen Effekt haben kann (7).

Für viele derartige Stoffe – so auch für NDMA – liegen keine ausreichenden Daten aus epidemiologischen und anderen Studien am Menschen vor, die erlauben, die Höhe des Risikos beim Menschen in Anhängigkeit von der Dosis abzuschätzen. In diesen Fällen behilft man sich in der Risikoabschätzung dann damit, die Dosis (in mg/kg Körpergewicht (KG) pro Tag), die im Tierversuch eine zehnpromtente Erhöhung der Anzahl der Tumoren nach lebenslanger Gabe des Stoffes gegenüber einer mit Placebo behandelten Kontrollgruppe auslöst, zu vergleichen mit der Dosis, die ein Mensch aufnimmt (in mg/kg KG pro Tag) (8). Die Dosis beträgt im Falle von NDMA 62 µg/kg KG pro Tag (9).

Wenn die durch den Menschen aufgenommene Dosis mehr als 10.000-fach niedriger ist als die Dosis, die im Tierversuch eine zehnpromtente Erhöhung der Anzahl der Tumoren nach lebenslanger Gabe des Stoffes gegenüber einer mit Placebo behandelten Kontrollgruppe auslöst, geht man von einem sehr geringen Risiko aus (8). Das Risiko wird größer je geringer der Abstand ist (8). Diese Bewertung gilt für eine lebenslange Aufnahme des krebsauslösenden Stoffes.

Für NDMA und Valsartan-haltige Fertigarzneimittel ergibt eine solche Berechnung, dass 22 µg NDMA, die in einer Tablette enthalten sein können, nur etwa 200-fach unter der Dosis liegt, die im Tierversuch eine zehnpromtente Erhöhung der Anzahl der Tumoren nach lebenslanger Gabe des Stoffes gegenüber einer mit Placebo behandelten Kontrollgruppe auslöst.

Ein Vergleich mit der Exposition, das durch andere Quellen der NDMA-Exposition entsteht, ergibt sich aus Tabelle 1.

**Tabelle 1**

| Exposition durch                            | Informationsquelle         | ng/kg KG pro Tag | Kommentar  | Abstand zu 10 % Tumorrare im Tierversuch (67 µg/kg KG pro Tag) |
|---|----------------------------|------------------|--|--|
| Luft, Wasser und Nahrung                    | WHO 2002 (1)               | 5–16             |  | 4200–13.400  |
| Nahrung                                     | Loh et al. 2011 (4)        | 1,8              | Nachweis erhöhter Tumorrare  | 37.000   |
| Nitritzusatz (food additive) in der Nahrung | EFSA ANS Panel 2017 (10)   | 0,06             | Berechnung der NDMA-Exposition bei Nitritaufnahme in Höhe des ADI-Wertes | 1,1 Mio.   |
| Valsartan-Tablette zu 320 mg mit 22 µg NDMA | Abdel-Tawn et al. 2018 (6) | 310              | unter der Annahme eines Körpergewichts von 70 kg                         | 216  |

Danach ist klar, dass die NDMA-Verunreinigung in Valsartan-Tabletten eine größere Exposition bedeutet als dies von anderen Quellen erfolgt. Dieser Sachverhalt weist auf ein nicht geringes Risiko hin.

Bei der Bewertung des Risikos ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Syntheseänderung mit der Erzeugung der Verunreinigung im Jahr 2012 erfolgte (11). Damit liegt eine weniger als lebenslange Exposition vor. Bedauerlicherweise verschwindet ein Krebsrisiko nicht, sobald der krebsauslösende Stoff nicht mehr aufgenommen wird, jedoch wird das Risiko mit der Zeit kleiner. Zum Beispiel haben Raucher ein fast 25-fach erhöhtes Risiko Lungenkrebs zu bekommen. Wenn ein Raucher mit Anfang 20 das Rauchen stoppt, ist das Risiko nur noch 1,56-fach (12).

In welcher Höhe NDMA als Valsartan-Verunreinigung krebsauslösend bei den Patienten gewirkt hat, kann erst nach längerer Zeit bewertet werden, da die Entstehung einer Krebserkrankung längere Zeit benötigt. Aus dem Tierversuch kann man für NDMA abschätzen, da die Hälfte der durch NDMA experimentell ausgelösten Tumoren nach etwa der Lebenshälfte der Tiere auftraten (13), dass auch beim Menschen die Hälfte der möglicherweise auftretenden Tumore erst nach Jahrzehnten auftreten würden. Insofern ist auch die kürzlich publizierte Studie, in der etwa 5000 exponierte Patienten bei einer Einnahme der kontaminierten Valsartan-Tabletten über vier bis fünf Jahre kein erhöhtes Tumoraufreten verzeichneten, wenig aussagekräftig und trägt eher zur Verunklarung bei (14).

Wie sollte das Risiko beurteilt werden?

Es existiert ein Risiko.

- Populationsbezogen ist das Risiko groß genug, um Maßnahmen als notwendig und gerechtfertigt anzusehen, und eine längere Exposition hätte das Risiko erhöht. Daher war die Marktrücknahme der verunreinigten Valsartan-Tabletten gerechtfertigt.
- Für den einzelnen Patienten/die einzelne Patientin ist das individuelle Risiko, an Krebs zu erkranken, nur sehr geringfügig erhöht. Zusätzlich ist zu sagen, dass bei den meisten Patientinnen/Patienten die natürliche Lebenserwartung kürzer sein wird, als dass zu erwarten steht, dass die Erkrankung auftritt.

## Literatur

- 1 World Health Organization (WHO): N-Nitrosodimethylamine, Concise International Chemical Assessment Document 38; Geneva, 2002.
- 2 International Agency for Research on Cancer (IARC) 1978; 17: 125; and 1987; Suppl. 7: 67.
- 3 Song P, Wu L, Guan W: Dietary nitrates, nitrites, and nitrosamines intake and the risk of gastric cancer: A meta-analysis. *Nutrients* 2015; 7: 9872-9895.
- 4 Loh YH, Jakszyn P, Luben RN et al.: N-Nitroso compounds and cancer incidence: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk Study. *Am J Clin Nutr* 2011; 92: 1053-1061.
- 5 Zhu Y, Wang PP, Zhao J et al.: Dietary N-nitroso compounds and risk of colorectal cancer: a case-control study in Newfoundland and Labrador and Ontario, Canada *Br J Nutr* 2014; 111: 1109-1117.
- 6 Abdel-Tawab M, Gröner R, Kopp T et al.: Valsartan. ZL findet NDMA in Tabletten. *Pharm Ztg* 2018; 163: 2072-2074.
- 7 Gundert-Remy U, Kramer P-J: Regulatorische Toxikologie: Grundzüge, Testverfahren und Einrichtungen. In: *Lehrbuch der Toxikologie*. Marquardt H, Schäfer S. G., Barth H (Hrsg.). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2013: 1174-1204.
- 8 EFSA: Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to A Harmonised Approach for Risk Assessment of Substances Which are both Genotoxic and Carcinogenic. *The EFSA Journal* 2005; 282: 1-31.
- 9 O'Brien J, Renwick AG, Constable A et al.: Approaches to the risk assessment of genotoxic carcinogens in food: a critical appraisal. *Food Chem Toxicol* 2006; 44: 1613-1635.
- 10 EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (EFSA ANS Panel): Opinion on the re-evaluation of potassium nitrite (E 249) and sodium nitrite (E 250) as food additives. *EFSA Journal* 2017; 15 (4786): 157 pp.
- 11 European Medicines Agency (EMA): EMA reviewing medicines containing valsartan from Zhejiang Huahai following detection of an impurity: [https://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2018/07/WC500251498.pdf](https://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2018/07/WC500251498.pdf) (letzter Zugriff: 12. Februar 2019). London, 5. Juli 2018.
- 12 Pirie K, Peto R, Reeves GK et al.: The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet* 2013; 381: 133-141.
- 13 Peto R, Gray R, Brantom P, Grasso P: Dose and time relationships for tumor induction in the liver and esophagus of 4080 inbred rats by chronic ingestion of N-nitrosodiethylamine or N-nitrosodimethylamine. *Cancer Res* 1991; 51: 6452-6469.
- 14 Pottegard A, Kristensen K, Ernst MT et al.: Use of N-nitrosodimethylamine (NDMA) contaminated valsartan products and risk of cancer: Danish nationwide cohort study. *BMJ* 2018; 362: k3851.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

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

# Kryptogener Schlaganfall und persistierendes Foramen ovale

## Cryptogenic stroke and patent foramen ovale

### Zusammenfassung

Ein persistierendes Foramen ovale führt in der Normalbevölkerung zu keinem nachweisbar erhöhten Schlaganfallrisiko. Im Einzelfall kann es jedoch in Verbindung mit venösen Blutgerinnseln zu Schlaganfällen durch paradoxe Embolien führen. Nach mehreren negativen Studien zeigen neuere Untersuchungen, dass der mechanische Verschluss eines offenen Foramen ovale nach einem kryptogenen Schlaganfall Rezidive verhindern kann. Im Lichte dieser Ergebnisse empfiehlt eine aktuelle Leitlinie der Fachgesellschaften für Kardiologie und Neurologie sowie der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft den Verschluss bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall. Die kritische Analyse der bisherigen Studien ergibt, dass dieser Eingriff nur sorgfältig selektierten jungen Patienten ohne konkurrierende Schlaganfallursache hilft. Die Number needed to treat liegt mit 18 über zehn Jahre recht hoch. Zudem konnte kein Vorteil des PFO-Verschlusses im Vergleich mit oralen Antikoagulanzen belegt werden. Dies liegt auch an der niedrigen spontanen Rezidivrate von 0,6 bis 1,7 % pro Jahr in den medikamentösen Gruppen. Häufigste Komplikation des PFO-Verschlusses ist Vorhofflimmern, das bei etwa 5 % der Patienten auftritt und bei einem Viertel der Betroffenen persistiert.

Völzke, E.  
Lempert, T.

### Abstract

A PFO does not lead to an identifiable increased risk of stroke in the general population. However, in rare cases it can facilitate a paradoxical embolism from a venous source. Recent randomized trials have shown that mechanical closure of the patent foramen ovale may decrease the rate of future strokes. Consequently, a current practice guideline of the German cardiological and neurological societies and the German Stroke Society advocates closure of the defect in patients with previous cryptogenic stroke. Critical analysis of the current evidence reveals that only carefully selected patients may profit. The number needed to treat is 18 per 10 years. Furthermore, there is no proven advantage of the intervention compared to oral anticoagulation. This is partly caused by the low stroke recurrence rate of 0.6 to 1.7% per year in patients under medical treatment. The most common adverse effect of the closure of the patent foramen ovale is atrial fibrillation which occurs in about 5% of patients and persists in a quarter of them.

Paradoxe Embolien durch ein persistierendes Foramen ovale (PFO) gelten als seltene Schlaganfallursache und können nur in Einzelfällen direkt nachgewiesen werden. Ein PFO findet sich bei 20–25 % der Normalbevölkerung, sodass der isolierte Nachweis eines PFO als Diagnosekriterium einer paradoxen Embolie nicht ausreicht. Als zusätzliche Kriterien eignen sich der Nachweis einer tiefen Beinvenenthrombose, der anamnestische Hinweis auf einen Valsalvamechanismus zu Beginn des Schlaganfalls sowie der Ausschluss anderer Ätiologien. Jahrelang wurde kontrovers diskutiert, ob der Verschluss eines PFO mit einem per Katheter eingebrachten Okkluder in der Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls tatsächlich wirksam ist. In einer gemeinsamen S2e-Leitlinienempfehlung (1) von Neurologen und Kardiologen sowie der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft scheint diese Kontroverse nun harmonisch beigelegt worden zu sein:

*„Bei Patienten zwischen 16 und 60 Jahren mit einem (nach neurologischer und kardiologischer Abklärung) kryptogenen ischämischen Schlaganfall und offenem Foramen ovale*

*mit moderatem oder ausgeprägtem Rechts-Links-Shunt soll ein interventioneller PFO-Verschluss durchgeführt werden.“*

Diese Empfehlung wird mit maximalem Empfehlungsgrad A und der höchsten Evidenzebene I ausgesprochen. Erste Zweifel an diesem hohen Empfehlungsgrad wecken die in der Leitlinie (vorbildlich dokumentierten) drei Gegenstimmen. Die Zweifel werden konkreter, wenn man sich die Daten anschaut, auf denen diese Empfehlung beruht: Drei negativen Studien stehen vier positive gegenüber (2-8). Hinzu kommt ein möglicher Bias durch unverblindete Untersucher in allen sieben Studien, von deren Einschätzung es abhing, welche Ereignisse zur Beurteilung eines möglichen Endpunktes weitergeleitet wurden. Des Weiteren war die Anzahl der im Follow-up verlorenen Patienten in einigen Studien höher als die Anzahl derer, die den Endpunkt erreichten (2,7). Daher sollte die Diskussion mit Erscheinen der Leitlinie nicht beendet, sondern intensiviert werden. Die der Leitlinie zugrunde liegende Datenlage ist mit sieben randomisierten Studien immerhin außergewöhnlich komfortabel. Der Blick in die Studien lohnt sich, um die Kriterien für einen PFO-Verschluss zu schärfen:

**1. Indikationsstellung:** Warum fielen drei Studien negativ und vier positiv aus? Eine der möglichen Antworten: In den positiven Studien wurden die Patienten sehr sorgfältig ausgewählt. Entscheidend ist hier die Definition dessen, was in der Leitlinie knapp als „kryptogener Schlaganfall“ bezeichnet wird. Zu diesem Schlagwort werden jedoch ganze Bücher verfasst. In den meisten Studien war die dem PFO-Verschluss vorgeschaltete Diagnostik nicht einheitlich oder gar nicht geregelt. Die beiden großen positiven Studien CLOSE und REDUCE listen jedoch zahlreiche vordefinierte Ausschlusskriterien auf (9;10). Unter anderem war in CLOSE gefordert: keine Mikroangiopathie, keine Stenose eines hirnversorgenden Gefäßes über 30 %, keine Aortenplaques über 4 mm, keine anderen kardialen Emboliequellen, wobei das EKG-Monitoring in der Regel nur kurz war. Eine ähnlich strenge Liste findet sich bei REDUCE, zusätzlich durfte hier kein unkontrollierter Schlaganfall-Risikofaktor wie arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus oder Herzinfarkt in der Anamnese vorliegen. In beiden Studien wurde zusätzlich umfangreiche weitere Diagnostik nach dem Ermessen der Behandler betrieben. Nach Ausschluss anderer Ätiologien kann der RoPE-Score („risk of paradoxical embolism“) herangezogen werden, um die ursächliche Bedeutung des PFO einzuschätzen. Auf einer Skala von 0 bis 10 macht ein hoher Wert das PFO als Ätiologie wahrscheinlicher. In der CLOSE-Studie lag der Wert beispielsweise bei 7, was für eine sorgfältige Auswahl der Patienten spricht. Der RoPE-Score bildet jedoch viele Ätiologien, die insbesondere bei jungen Patienten eine Rolle spielen, nicht ab, daher ist er isoliert betrachtet zur Indikationsstellung nicht ausreichend. Auch das Durchschnittsalter der Studienpatienten von 45 Jahren belegt, dass die Patienten in der Regel kein relevantes kardiovaskuläres Risikoprofil mitbrachten.

Ein Schwachpunkt aller PFO-Verschlussstudien aus heutiger Sicht liegt in der unzureichenden Suche nach Vorhofflimmern, sodass bei einigen Patienten diese Ätiologie wahrscheinlich übersehen wurde. Patienten mit transitorischer ischämischer Attacke (TIA) wurden in den positiven Studien ausgeschlossen – die Leitlinie spricht daher

Empfehlungen nur für Schlaganfälle aus. Für die Studien war der Ausschluss zweckmäßig, um die Ergebnisse nicht mit Patienten zu verwässern, bei denen andere Differenzialdiagnosen infrage kamen. Im Einzelfall kann es dennoch sinnvoll sein, Patienten mit klinisch eindeutiger TIA einem PFO-Verschluss zuzuführen.

**2. Graduierung des PFO:** Die Kriterien waren in den Studien nicht einheitlich. In den meisten Studien wurde die Größe des PFO über die Anzahl von Kontrastmittelbläschen im linken Vorhof definiert, die mit Hilfe einer Software gezählt wurden. Die Schwellenwerte für klein/moderat/groß waren jedoch nicht einheitlich. In der DEFENSE-PFO wurde dagegen für ein „Hochrisiko-PFO“ eine bestimmte Auslenkung des Vorhofseptums oder ein Mindestabstand zwischen Septum primum und Septum secundum gefordert. Es ist unwahrscheinlich, dass alle Kliniken in Deutschland die gleichen Diagnosekriterien für ein PFO anlegen können und werden wie eine der PFO-Studien. Eine rein subjektive Einschätzung jedoch schränkt die diagnostische Sicherheit und damit auch die korrekte Therapie des PFO ein.

**3. Komplikationen des PFO-Verschlusses:** Die periprozedurale Komplikationsrate lag in den Studien zwischen 2 und 10 %. Die Number needed to harm (NNH) beträgt damit 10–50. Die häufigste Komplikation war mit 2,9–6,6 % Vorhofflimmern, das signifikant häufiger als in den konservativen Armen auftrat. Das Vorhofflimmern sistierte bei 72 % der Patienten innerhalb von 45 Tagen (12). Untersuchungen zu möglichen Langzeitfolgen des länger als 45 Tage bestehenden Vorhofflimmerns stehen aus.

Die periprozedurale Komplikationsrate steigt erheblich mit dem vaskulären Risikoprofil der Patienten. Im Quartil mit den schwersten kardiovaskulären Risikofaktoren einer PFO-Verschlussstudie wurden Komplikationen in bis zu 20 % beobachtet (11). Viele kardiovaskuläre Risikofaktoren bedeuten zudem, dass konkurrierende Ätiologien wahrscheinlicher werden. Solche Patienten wurden in den Studien zum PFO-Verschluss nach Schlaganfall daher in der Regel von vornherein ausgeschlossen.

**4. Behandlungsergebnisse:** Die Schlaganfallrezidive waren bereits in den konservativen Studienarmen mit Raten zwischen 0,6–1,7 %/Jahr selten. Ausnahme ist die DEFENSE-PFO mit 4 % Hirninfarkten/Jahr bei allerdings eingeschränkter Aussagekraft durch kleine Zahlen (5 Hirninfarkte, 1 Hirnblutung). Die absolute Risikoreduktion beträgt laut einer Metaanalyse 0,57 %/Jahr entsprechend einer NNT von 175 pro Jahr bzw. 18 pro zehn Jahre. Keine Unterschiede fanden sich bei TIA, Herzinfarkt, schweren Nebenwirkungen und Mortalität (12). In den Studien fehlen Angaben zu behindernden Schlaganfällen als Endpunkt. Die CLOSE-Studie führt sie immerhin auf, die Rate liegt mit 0,08 %/Jahr in der konservativ behandelten Gruppe extrem niedrig. Somit steht der Nachweis eines Nutzens des PFO-Verschlusses für behindernde Schlaganfälle genauso aus wie eine Analyse aller patientenrelevanten Endpunkte einschließlich der Komplikationen wie Vorhofflimmern durch den PFO-Verschluss. Hinzu kommt, dass im Vergleich mit Antikoagulanzen kein Vorteil für den PFO-Verschluss bezüglich Schlaganfallrezidiven gezeigt werden konnte – bei allerdings mäßiger Datenlage. Das bessere Abschneiden von Antikoagulanzen im Vergleich mit Plättchenhemmern ist pathophysiologisch

plausibel, da es sich bei den Rezidiven überwiegend um paradoxe Embolien aus venösen Gefäßen handelt. Im Vergleich mit Antikoagulanzen sprechen daher andere Leitlinien nur eine schwache Empfehlung für den PFO-Verschluss aus – und auch nur wegen des erhöhten Blutungsrisikos unter Antikoagulation (13).

## Fazit für die Praxis

Der Schlüssel zum Behandlungserfolg mittels PFO-Verschluss liegt in der sorgfältigen Auswahl der Patienten. Die neue deutsche Leitlinie hilft bei der Patientenselektion jedoch nur eingeschränkt, da sie eine kryptogene Ätiologie bereits voraussetzt. Wichtige Ausschlusskriterien sind neben einer Reihe von Differenzialätiologien Zeichen von Arteriosklerose, unkontrollierte kardiovaskuläre Risikofaktoren und in der Regel transitorische ischämische Attacken. Des Weiteren sollte nach einem intermittierenden Vorhofflimmern ausführlich gesucht werden. Die Implantation eines Herzmonitors vor eventuellem PFO-Verschluss sollte daher erwogen werden.

Jungen Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren, einem RoPE-Score  $\geq 7$  und weitgehendem Ausschluss von Vorhofflimmern sollte ein PFO-Verschluss angeboten werden. Sie sollten gleichzeitig über die Komplikationen des Eingriffs, das niedrige Rezidivrisiko auch unter medikamentöser Behandlung und über die möglicherweise genauso wirksame Behandlung mit Antikoagulanzen aufgeklärt werden. Bei konservativer Behandlung sind orale Antikoagulanzen möglicherweise besser wirksam als Plättchenhemmer. Hier sind weitergehende Studien notwendig.

## Literatur

- Diener H.-C., Grau A., Baldus S. et al.: Kryptogener Schlaganfall und offenes Foramen ovale, S2eLeitlinie. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 2018. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien). Letzter Zugriff: 22. Januar 2019.
- Carroll JD, Saver JL, Thaler DE et al.: Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2013; 368: 1092-1100.
- Furlan AJ, Reisman M, Massaro J et al.: Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 2012; 366: 991-999.
- Meier B, Kalesan B, Mattle HP et al.: Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med.* 2013; 368: 1083-1091.
- Mas JL, Derumeaux G, Guillon B et al.: Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1011-1021.
- Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF et al.: Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1033-1042.
- Saver JL, Carroll JD, Thaler DE et al.: Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1022-1032.
- Lee PH, Song JK, Kim JS et al.: Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: the DEFENSE-PFO trial. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2335-2342.
- Supplementary Appendix CLOSE Trial. Supplement to: Mas J-L, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med* 2017; 377: 1011-1021.
- Supplementary Appendix REDUCE Trial. Supplement to: Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2017; 377: 1033-1042.
- Merkler AE, Gialdini G, Yaghi S et al.: Safety outcomes after percutaneous transcatheter closure of patent foramen ovale. *Stroke* 2017; 48: 3073-3077.
- Ntaios G, Papavasileiou V, Sagris D et al.: Closure of patent foramen ovale versus medical therapy in patients with cryptogenic stroke or transient ischemic attack: Updated systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2018; 49: 412-418.
- Kuijpers T, Spencer FA, Siemieniuk RAC et al.: Patent foramen ovale closure, antiplatelet therapy or anticoagulation therapy alone for management of cryptogenic stroke? A clinical practice guideline *BMJ* 2018; 362: k2515.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

Dr. med. Enrico Völzke, Berlin  
[enrico.voelzke@schlosspark-klinik.de](mailto:enrico.voelzke@schlosspark-klinik.de)

Prof. Dr. med. Thomas Lempert, Berlin

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

Nachdruck einer Publikation auf der Website der AkdÄ vom 20. Dezember 2018

## Zusammenfassung

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

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

## Hintergrund

Hydrochlorothiazid(HCT)-haltige Arzneimittel werden angewendet zur Behandlung der arteriellen Hypertonie, der chronischen Herzinsuffizienz sowie von kardialen, hepatischen und nephrogenen Ödemen (1). Nachfolgend werden Empfehlungen zum Umgang mit HCT bei der Behandlung der arteriellen Hypertonie und der Herzinsuffizienz gegeben.

Auf der Basis von Ergebnissen zweier pharmakoepidemiologischer Studien wurde am 17. Oktober 2018 ein Rote-Hand-Brief versendet, der über das Risiko des weißen Hautkrebs (non melanoma skin cancer, NMSC) im Zusammenhang mit HCT informiert (1). Die beiden dort angeführten Studien zeigten anhand von dänischen Registerdaten ein erhöhtes NMSC-Risiko in Abhängigkeit von der kumulativen HCT-Dosis (vgl. Tabelle 1) (2;3).

Im Rote-Hand-Brief wird empfohlen, Patienten mit HCT-Behandlung über das Risiko von NMSC zu informieren und aufzufordern, regelmäßig ihre Haut zu kontrollieren und verdächtige Veränderungen umgehend dem Arzt zu zeigen. Suspekte Läsionen sollten untersucht werden, ggf. einschließlich einer histologischen Untersuchung von Biopsien. Patienten sollten die Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung reduzieren. Ggf. sollten sie einen Sonnenschutz verwenden. Bei HCT-Patienten mit NMSC in der Vorgeschichte sollte der Einsatz von HCT erneut abgewogen werden (1).

Zu NMSC zählen vor allem Basalzellkarzinome (basal cell carcinoma, BCC) und Platten-epithelkarzinome (squamous cell carcinoma, SCC). Die Inzidenz hängt unter anderem vom Hautphänotyp und der UV-Exposition ab. In Deutschland erkrankten 2015 etwa 213.000 Menschen an NMSC, davon etwa Dreiviertel an BCC und ein Viertel an SCC. Etwa

Tabelle 1: Erhöhtes NMSC-Risiko in Abhängigkeit von der kumulativen HCT-Dosis (nach (2;3))

| Art der Krebserkrankung         | Fallzahl     | Kontrollen     | Adjustierte Odds Ratio (95 % CI) |
|---------------------------------|--------------|----------------|----------------------------------|
| <b>Pottgård et al. 2017 (2)</b> |              |                |                                  |
| <b>SCC der Lippen</b>           | <b>633</b>   | <b>63067</b>   |                                  |
| "never use"                     | 494          | 55666          | 1,0 (Referenz)                   |
| "ever use"                      | 139          | 7401           | 2,1 (1,7–2,6)                    |
| ≥ 25.000 mg <sup>°</sup>        | 94           | 2771           | 3,9 (3,0–4,9)                    |
| ≥ 100.000 mg <sup>**</sup>      | 54           | 804            | 7,7 (5,7–10,5)                   |
| <b>Pedersen et al. 2018 (3)</b> |              |                |                                  |
| <b>BCC</b>                      | <b>71553</b> | <b>1430833</b> |                                  |
| "never use"                     | 63653        | 1281894        | 1,0 (Referenz)                   |
| "ever use"                      | 7900         | 148989         | 1,08 (1,05–1,10)                 |
| ≥ 50.000 mg <sup>+</sup>        | 1897         | 30075          | 1,29 (1,23–1,35)                 |
| ≥ 200.000 mg <sup>++</sup>      | 391          | 5230           | 1,54 (1,38–1,71)                 |
| <b>SCC</b>                      | <b>8629</b>  | <b>172462</b>  |                                  |
| "never use"                     | 6817         | 149944         | 1,0 (Referenz)                   |
| "ever use"                      | 1812         | 22.518         | 1,75 (1,66–1,85)                 |
| ≥ 50.000 mg <sup>+</sup>        | 862          | 4802           | 3,98 (3,68–4,31)                 |
| ≥ 200.000 mg <sup>++</sup>      | 248          | 752            | 7,38 (6,32–8,60)                 |

BCC = Basalzellkarzinom; SCC = Plattenepithelkarzinom; CI = Konfidenzintervall.

<sup>°</sup>z. B. 12,5 mg/d für etwa 5,5 Jahre; <sup>\*\*</sup>z. B. 12,5 mg/d für etwa 22 Jahre; <sup>+</sup>z. B. 12,5 mg/d für etwa 11 Jahre; <sup>++</sup>z. B. 12,5 mg/d für etwa 44 Jahre.

750 Patienten in Deutschland sterben jährlich an NMSC (4). In Abhängigkeit von der kumulativen HCT-Dosis könnte sich das Risiko an NMSC zu erkranken bis auf das über 7-Fache für SCC und bis auf das 1,5-Fache für BCC erhöhen (1). Nach Schätzung der Autoren der o. g. Studien könnten 0,6 % der BCC und 9,0 % der SCC bzw. 11 % der SSC der Lippen auf HCT zurückzuführen sein (2;3).

Als ursächlich für das erhöhte NMSC-Risiko werden die photosensibilisierenden Eigenschaften von HCT diskutiert (2;3). Die wichtigste Limitierung der beiden Studien liegt darin, dass bei retrospektiven Studien nicht alle möglichen Confounder berücksichtigt werden können, und dass derartige Studien daher nicht geeignet sind, einen kausalen Zusammenhang zu belegen. Insbesondere wurden in den beiden Studien UV-Exposition sowie Hauttyp bzw. Raucherstatus nicht berücksichtigt (2;3). Allerdings spricht die dosisabhängige Beziehung für einen kausalen Zusammenhang. Es ist also zunächst von einem erhöhten NMSC-Risiko im Zusammenhang mit HCT auszugehen.

### Empfehlung der AkdÄ zum Umgang mit Patienten, die mit HCT behandelt werden

Aus Sicht der AkdÄ kann es eine für alle Patienten gültige Empfehlung angesichts der heterogenen Patientenpopulation nicht geben. Um ein eigenständiges Absetzen der Medikation durch Patienten (mit der Gefahr negativer Folgen wie Herzinfarkt, Schlaganfall) zu vermeiden, sollten Patienten über das Risiko aufgeklärt und in die weitere Behandlungsplanung einbezogen werden. Die Indikation für eine diuretische Therapie sollte geprüft werden: Eventuell kann bei einigen Patienten auf ein Diuretikum verzichtet werden (z. B. milde Hypertonie).

Zwar zählt der weiße Hautkrebs zu den häufigsten Krebserkrankungen. Dennoch ist angesichts der insgesamt niedrigen Grundinzidenz trotz des erhöhten *relativen* Risikos das *absolute* Risiko für die Entwicklung eines NMSC bei Behandlung mit HCT nicht hoch. Durch regelmäßig wiederholte Hautinspektionen können NMSC rechtzeitig entdeckt und gut behandelt werden und weisen eine relativ günstige Prognose auf (5). Eine generelle Umstellung der Patienten auf eine alternative Therapie ist aus Sicht der AkdÄ daher nicht zwingend erforderlich. Eine Umstellung der Therapie sollte aber individuell geprüft werden, z. B. anhand von Patienteneigenschaften wie Alter, Hauttyp, Komorbidität/Vorerkrankungen (NMSC in Vorgeschichte?), Komedikation, Indikation für HCT sowie UV-Exposition in Beruf/Freizeit.

Bei der Behandlung der **Hypertonie** wird die Kombination mit Diuretika spätestens bei Stufe 2 des Therapiealgorithmus empfohlen. Der positive Effekt auf Morbidität und Mortalität ist gut belegt (6). Wenn eine Umstellung für sinnvoll erachtet bzw. nach Aufklärung vom Patienten gewünscht wird, so wären Chlortalidon oder Indapamid zu erwägen, die beide in Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie empfohlen werden (6-8) und in dieser Indikation zugelassen sind (9;10). Allerdings wurde für Indapamid in einer kleinen Studie ein erhöhtes Risiko für maligne Melanome festgestellt (11). Nach unserer Kenntnis liegen für Chlortalidon derzeit keine Studien zum Hautkrebsrisiko vor. Gerade vor dem Hintergrund der möglichen Umstellung einer großen Zahl von HCT-Patienten auf Chlortalidon sollten Studien zum Hautkrebsrisiko im Zusammenhang mit Chlortalidon durchgeführt werden. Die Wirksamkeit hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte ist für Chlortalidon besser belegt als für HCT (6;12). Zu beachten ist, dass HCT und Chlortalidon nicht dosisäquivalent angewendet werden sollten. Zur Behandlung der Hypertonie werden 12,5–25 mg/d Chlortalidon empfohlen (7;13).

Die Behandlung der **Herzinsuffizienz** basiert primär auf Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen sowie auf Betablockern, ggf. ergänzt um Mineralkortikoidrezeptor-Antagonisten (Spironolacton, Eplerenon). Diuretika, für die ein positiver Effekt auf die Mortalität nicht belegt ist, werden bei Patienten mit Zeichen der Flüssigkeitsretention empfohlen (14;15). Soll ein Thiazid oder thiazidähnliches Diuretikum verordnet werden, so könnte ebenfalls Chlortalidon angewendet werden, welches gemäß Fachinformation zur Behandlung der manifesten Herzinsuffizienz zugelassen ist (9).

Andere Diuretika (einschließlich Chlortalidon (9)) weisen ebenfalls photosensibilisierende Eigenschaften auf (16). Es ist derzeit unklar, ob dieser Mechanismus allein ursächlich für die Entstehung von NMSC ist. Das Risiko von NMSC und anderen Malignomen im Zusammenhang mit HCT, anderen Diuretika und nicht diuretisch wirksamen Arzneimitteln zur Behandlung von Herzinsuffizienz und arterieller Hypertonie sollte daher weiter untersucht werden.

In den oben erwähnten pharmakoepidemiologischen Studien wird für das Thiaziddiuretikum Bendroflumethiazid kein erhöhtes NMSC-Risiko beschrieben (2;3). Bendroflumethiazid ist potenter als HCT, deshalb ist eine geringere Dosis erforderlich. Damit begründen die Autoren, dass sie trotz der breiten Anwendung in Dänemark kein NMSC-Risiko für diese Substanz feststellen konnten (2). Bendroflumethiazid könnte auch in Deutschland eine mögliche Alternative zu HCT sein. Es ist hierzulande allerdings bislang wenig ge-

bräuchlich und es steht nur in Kombination mit Propranolol und Hydralazin (17) bzw. in Kombination mit Amilorid (18) zur Verfügung. Daher ist anzuregen, Bendroflumethiazid auch in den hier üblichen Kombinationen bzw. als Monotherapie anzubieten.

## Fazit

Eine generelle Therapieumstellung aller mit HCT behandelten Patienten ist nach den beiden pharmakoepidemiologischen Studien nicht erforderlich und sollte individuell geprüft werden. Chlortalidon ist ein mögliches alternatives thiazidähnliches Diuretikum, das für ähnliche Indikationen zugelassen ist wie HCT (9) und insbesondere in der Indikation Hypertonie eine Alternative darstellt. In der Indikation Herzinsuffizienz sollten primär Schleifendiuretika angewendet werden (14). Soll ein Thiazid oder thiazidähnliches Diuretikum angewendet werden, so wäre ebenfalls Chlortalidon möglich. Zu diesem Arzneimittel liegen derzeit keine Erkenntnisse über ein mögliches Hautkrebsrisiko vor. Um die Compliance zu erhalten, wäre die Bereitstellung von Kombinationspräparaten z. B. mit ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Kalziumkanalblockern wünschenswert. Bei Anwendung von HCT sollten die im Rote-Hand-Brief genannten Empfehlungen befolgt werden: regelmäßige Hautinspektion durch die Patienten und Information des Arztes bei Auffälligkeiten; weitere Untersuchung (ggf. Biopsie) von verdächtigen Läsionen; Reduktion der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung; Anwendung von Sonnenschutz. Um das Risiko für (Haut-)Krebserkrankungen im Zusammenhang mit Diuretika und anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Herzinsuffizienz und Hypertonie besser einschätzen und belastbare klinische Empfehlungen abgeben zu können, sollten weitere Studien durchgeführt werden.

## Literatur

- Zulassungsinhaber, örtliche Vertreter der Zulassungsinhaber und Vertreter hydrochlorothiazidhaltiger Arzneimittel in Deutschland: Hydrochlorothiazid - Risiko von nichtmelanozytärem Hautkrebs [Basalzellkarzinom (Basaliom); Plattenepithelkarzinom der Haut (Spinaliom)]. Rote-Hand-Brief vom 17. Oktober 2018.
  - Pottegard A, Hallas J, Olesen M et al.: Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med* 2017; 282: 322-331.
  - Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ et al.: Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 673-681.e679.
  - Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E et al.: Robert Koch-Institut (RKI) (Hrsg.): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016: <http://www.krebsdaten.de/krebsbericht>. Berlin: RKI, 2016.
  - Newlands C, Currie R, Memon A et al.: Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016; 130: S125-s132.
  - Williams B, Mancia G, Spiering W et al.: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021-3104.
  - Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al.: 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2199-2269.
  - Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K et al.: Hypertension Canada's 2017 guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults. *Can J Cardiol* 2017; 33: 557-576.
  - Trommsdorff GmbH & Co. KG: Fachinformation "Hygroton® 25 mg, Hygroton® 50 mg". Stand: September 2018.
  - Les Laboratoires Servier: Fachinformation "NatriliX®". Stand: Januar 2018.
  - Jensen AO, Thomsen HF, Engebjerg MC et al.: Use of photosensitising diuretics and risk of skin cancer: a population-based case-control study. *Br J Cancer* 2008; 99: 1522-1528.
  - Roush GC, Holford TR, Guddati AK: Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension* 2012; 59: 1110-1117.
  - National Institute for Clinical Excellence (NICE): Hypertension in adults: diagnosis and management: [nice.org.uk/guidance/cg127](http://nice.org.uk/guidance/cg127). Clinical guideline; veröffentlicht am 24. August 2011.
- (Zitate 14–18 siehe folgende Seite.)

- 14 Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 2. Auflage, Version 3: <https://www.leitlinien.de/nvl/herzinsuffizienz> (letzter Zugriff: 29. November 2018). Berlin: ÄZQ, 2017.
- 15 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al.: 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016; 69: 1167.
- 16 Monteiro AF, Rato M, Martins C: Drug-induced photosensitivity: photoallergic and phototoxic reactions. *Clin Dermatol* 2016; 34: 571-581.
- 17 Cheplapharm Arzneimittel: Fachinformation "Pertenso® N 2,5 mg/25 mg/60 mg Hartkapseln". Stand: September 2017.
- 18 Henning Arzneimittel: Fachinformation "Tensoflux®" Stand: April 2015.

# Übersichtsarbeiten

## Pharmakotherapie bei chronischen Rückenschmerzen

### Pharmacotherapy for chronic low back pain

#### Zusammenfassung

Chronischen Rückenschmerzen sind häufig und schwer zu behandeln. Die Nationale VersorgungsLeitlinie Kreuzschmerzen empfiehlt eine multimodale Therapie mit Schwerpunkt auf nichtpharmakologisch Maßnahmen. Die Evidenzlage zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pharmakotherapien insbesondere in der Langzeitverordnung ist gering. Dies macht ein regelmäßiges Monitoring und eine individualisierte Entscheidungsfindung über den Nutzen und die Risiken mit den Patienten notwendig. Empfohlen werden Nichtsteroidale Antirheumatika und bei unzureichender Wirkung ein Therapieversuch mit einem Opioid. Die Behandlung mit Antidepressiva wird nur bei nachgewiesener depressiver Komorbidität empfohlen.

Chenot, J.-F.

#### Abstract

Chronic low back pain is common and difficult to treat. The national guideline for managing low back pain recommends multimodal therapy with emphasise on non-pharmacological interventions. Evidence for effectiveness and safety of pharmacotherapy, especially for long term treatment, is limited. Therefore continuous monitoring and an individualised decision making about benefits and harms with patients is necessary. Non-steroidal anti-inflammatory drugs or opioids, in case of limited effectiveness, are recommended. Antidepressants should only be used if presence of comorbid depression is established.

Chronische Rückenschmerzen sind definiert als Schmerzen im Bereich des Rückens über zwölf Wochen (1). Diese pragmatische Definition reflektiert nicht die Praxis, in der viele Menschen rezidivierende Rückenschmerzen oder chronische Schmerzen mit fluktuierender Intensität und funktioneller Beeinträchtigung haben. In Bevölkerungssurveys in Deutschland geben ca. 10 % der Bevölkerung chronische Rückenschmerzen an (2;3). Dabei muss beachtet werden, dass nicht alle Menschen mit chronischen Rückenschmerzen für diese professionelle Hilfe suchen und damit zu Schmerzpatienten werden. Chronische Schmerzen sind schwer zu behandeln und die meisten Maßnahmen haben nur eine geringe Effektivität. Ein Review im Auftrag des *American College of Physicians* (ACP) hat erstmals systematisch die Effektstärke auf Schmerzen und Funktionseinschränkung untersucht und fand fast nur geringe Effekte (4;5) (Tabelle 1 und 2). Monomodale Ansätze, wie nur Pharmakotherapie, sind bei chronischen Schmerzen wenig erfolgversprechend. Es besteht ein Konsens, dass multimodale Ansätze am ehesten geeignet sind, chronische Schmerzen

**Tabelle 1: Bewertung der Effekte bei Übertragung der Effekte auf Schmerz oder Funktionsbeeinträchtigung als absolute Verbesserung auf einer Skala von 0–100 nach ACP (4)**

|          | gering | moderat | bedeutend |
|----------|--------|---------|-----------|
| Schmerz  | 5–10   | > 10–20 | > 20      |
| Funktion | 5–10   | > 10–20 | > 20      |

Tabelle 2: Effektstärke von Medikamenten bei chronischen Rückenschmerzen, modifiziert nach ACP (4)

| Medikamentengruppe  | Schmerzen          |                          |                 | Funktionseinschränkung |                          |               |
|---|--------------------|--------------------------|-----------------|------------------------|--------------------------|---------------|
|   | Effektstärke       | Evidenz                  | Evidenzstärke   | Effektstärke           | Evidenz                  | Evidenzstärke |
| nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)                             | gering bis moderat | 1 SR (4 RCTs),<br>2 RCTs | moderat         | keine bis gering       | 4 RCTs                   | niedrig       |
| starke Opiode   | gering             | 1 SR (6 RCTs),<br>2 RCTs | niedrig-moderat | gering                 | 1 SR (6 RCTs),<br>2 RCTs | moderat       |
| Tramadol  | moderat            | 1 SR (5 RCTs),<br>2 RCTs | moderat         | gering                 | 1 SR (5 RCTs),<br>2 RCTs | ungenügend    |
| Muskelrelaxanzien   | nicht abschätzbar  | 1 SR (2 RCTs)            | moderat         | –                      | –                        | –             |
| Tetrazepam  | keine Besserung    | 1 SR (2 RCTs)            | niedrig         | –                      | –                        | –             |
| nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer (z. B. Amitriptylin) | kein Effekt        | 1 SR (4 RCTs)            | moderat         | kein Effekt            | 1 SR (4 RCTs)            | niedrig       |
| selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer                          | kein Effekt        | 1 SR (3 RCTs)            | moderat         | –                      | –                        | –             |
| Duloxetin   | gering             | 3 RCTs                   | moderat         | gering                 | 3 RCTs                   | moderat       |
| Gabapentin / Pregabalin   | nicht abschätzbar  | 2 RCTs                   | ungenügend      | nicht abschätzbar      | 2 RCTs                   | ungenügend    |

SR: systematic review (systematisches Review), RCT: randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie).

und dadurch bedingte Funktionseinschränkungen zu verbessern (1). Die Erfolgsraten, gemessen am Kriterium Arbeitsfähigkeit, liegen hier bei ca. 50 %.

Trotzdem wird vielen Patienten mit chronischen Rückenschmerzen nur eine Pharmakotherapie angeboten. Es gibt zum Teil elaborierte pathophysiologische Vorstellungen zur Genese chronischer Rückenschmerzen und darauf basierende spezifische Medikationsempfehlungen (6). Weder die Fähigkeit der Differenzierung von Subtypen von Rückenschmerzen noch der klinische Nutzen einer darauf basierenden Therapieauswahl ist bisher belegt worden. Viele der empfohlenen Medikamente sind obsolet und grundsätzlich ist die jeweilige Zulassung zu beachten.

## Nichtopioide Schmerzmittel

### Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

NSAR sind die wichtigste und am häufigsten verordnete Medikamentengruppe bei Rückenschmerzen, doch die nachgewiesene Wirksamkeit ist nur gering (Tabelle 2) (4;7-9). Die Qualität der Studien ist schwach und die Übersichtsarbeiten betonen die Abwägung von Nutzen und Risiken. Es gibt keine Hinweise, dass ein bestimmtes NSAR wirksamer als andere ist (9). Neben den gastrotoxischen Nebenwirkungen ist ihr Einsatz bei eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR < 30 ml/min) bei gleichzeitiger Einnahme von Acetylsalicylsäure oder oralen Antikoagulanzen problematisch (10). Nicht nur bei selektiven COX-Hemmern, sondern auch bei NSAR werden kardiotoxische Nebenwirkungen angenommen (11). Ob Naproxen wirklich kardiovaskuläre Vorteile gegenüber anderen NSAR oder Coxiben hat, ist unsicher.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Acetylsalicylsäure zur Thrombozytenaggregationshemmung sollte diese zwei Stunden vor Einnahme eines NSAR eingenommen werden, um eine Konkurrenz um die Plättchencyclooxygenase zu vermeiden. Auch wenn es formal keine Beschränkung der Einnahmedauer gibt, sind NSAR aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils für eine Dauertherapie bei chronischen Schmerzen wenig geeignet. Lediglich bei Spondylarthropathien wird eine Dauereinnahme empfohlen (12). In der Praxis nehmen die meisten Patienten NSAR vor allen bei Bedarf, eine Dauereinnahme ist bei Rückenschmerzen relativ selten. Der Einsatz als Bedarfsmedikation bei Exazerbation chronischer Rückenschmerzen erscheint vertretbar.

### **Coxibe**

Im Vergleich zu Placebo oder Paracetamol zeigen Coxibe geringe Effekte bei chronischen Rückenschmerzen (13-15). Keine Studie ging länger als 24 Wochen. Direkte Vergleiche zwischen Coxiben und NSAR zeigten keinen Unterschied in der Wirksamkeit. Beim Einsatz von Coxiben müssen die Kontraindikationen beachtet werden, insbesondere eine nachgewiesene koronare Herzkrankheit (KHK) oder erhöhtes Risiko für eine KHK werden in der Packungsbeilage als Kontraindikation bewertet, auch wenn neue Metaanalysen nur bei Rofecoxib ein erhöhtes Risiko bestätigen (12).

### **Paracetamol**

Basierend auf Analogschlüssen bei anderen muskuloskelettalen Schmerzen wurde Paracetamol als Behandlungsoption empfohlen. Paracetamol wird nach mehreren negativen placebokontrollierten Studien zur Wirksamkeit bei Kreuzschmerzen nun als unwirksam eingestuft und darum nicht mehr empfohlen (NVL-Empfehlung 6-7) (16).

### **Metamizol**

Metamizol ist unspezifisch zur Behandlung von Schmerzen zugelassen ohne eine zeitliche Begrenzung. Zur Wirksamkeit bei akuten Rückenschmerzen liegt nur eine ältere Studie mit obsoletter i.m. Applikation bei akuten Rückenschmerzen vor (17), zu chronischen Rückenschmerzen gibt es keine Studien. Trotz der mangelnden Evidenz hat die NVL Metamizol eine optionale Empfehlung gegeben bei Kontraindikationen gegen NSAR oder Coxibe (Empfehlung NVL 6-6). Für die Anwendung sprechen, dass Metamizol z. B. bei oraler Antikoagulation einsetzbar und dass keine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion notwendig ist. Eine deutsche Arbeitsgruppe sieht aber Hinweise auf eine Abschwächung der Wirkung von ASS durch Metamizol (18;19). Diese Hinweise bedürfen aber der Kontrolle durch größere klinische Studien. Eine seltene, aber gefürchtete Nebenwirkung ist die Agranulozytose, die auch nach längerer Einnahme auftreten kann, weswegen die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft bei Langzeitanwendung eine regelmäßige Kontrolle des Blutbilds empfiehlt (20). Es werden aber keine konkreten Kontrollintervalle genannt. Gegen eine Dauertherapie spricht die kurze Halbwertszeit von ca. drei bis vier Stunden.

## Opioide

Opioide werden mittlerweile hauptsächlich für Nichttumorschmerzen verordnet. Sie werden meist als letzter Strohhalm eingesetzt. Im Rahmen der Entwicklung der sog. LONTS-Leitlinie wurde deutlich, wie schlecht die Datenlage zu Wirkung und Sicherheit bei Langzeiteinnahme von Opioiden ist (21). Der Nutzen der Opioide bei chronischen Rückenschmerzen wird zunehmend kritisch gesehen. Neben der nur als gering eingeschätzten Wirkung sind Nebenwirkungen (Übelkeit, Verstopfung) und das Abhängigkeitspotenzial die wichtigsten Gründe gegen sie. Die NVL empfiehlt Opioide im Sinne eines Behandlungsversuchs, wenn Nichtopioide keine ausreichende Wirkung haben (NVL-Empfehlung 6-9). Es werden eine zeitliche Begrenzung auf vier bis zwölf Wochen und eine regelmäßige Reevaluation explizit empfohlen (NVL-Empfehlung 6-10 und 11). Die meisten Studien zu Opioiden bei chronischen Rückenschmerzen hatten nur eine kurze Dauer von vier bis zu zwölf Wochen. Langzeitstudien fehlen bisher. In systematischen Übersichtsarbeiten zu Opioiden bei chronischem Kreuzschmerz im Vergleich zu Placebo waren diese dem Placebo überlegen, aber wurden häufiger nicht gut vertragen. Sichere Aussagen zu schweren unerwünschten Wirkungen lassen sich aufgrund der Studiengrößen nicht machen (4;22;23). Nur bei nachweislichen Effekten wird eine längerfristige Therapie empfohlen (NVL-Empfehlung 6-12). Ältere Reviews sahen keinen oder nur einen geringen gesicherten Nutznachweis von Opioiden bei chronischen Rückenschmerzen (7;24). In einer nach Abschluss der Recherchen für die NVL erschienenen Metaanalyse wird kein ausreichender Wirksamkeitsnachweis für Opioide bei Rückenschmerzen gesehen (25). Das reflektiert teilweise höhere Anforderungen an die Studienqualität für den Nutznachweis. Das ACP-Review basierend auf 14 Studien bewertete Tramadol als moderat wirksam zu Schmerzreduktion (4). Ein älteres Review von drei Studien, das nur eine Studie aus dem ACP-Review umfasste, sah nur geringe, statistisch nicht signifikante Effekte auf Schmerzen (26).

Tapentadol ist ein Opioid, das neben seiner Wirkung auf Morphinrezeptoren auch als Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NRI) wirkt, wie auch Tramadol. Es ist geringfügig besser als Placebo bei der Linderung chronischer Rückenschmerzen (27). Es soll etwas weniger Verstopfung machen. Wegen dieser zusätzlichen NRI soll Tapentadol insbesondere bei gleichzeitiger neuropathischer Schmerzkomponente wirksamer sein als andere Opioide. Die Studie dazu war nicht verblindet (28). Für eine Bevorzugung dieses Opioids gibt es keine ausreichenden Belege (29).

## Muskelrelaxanzien

Die Hypothese, dass Muskelverspannungen bei Rückenschmerzen eine große Rolle spielen, ist populär. Eine systematische Übersichtsarbeit sieht zwar eine Wirksamkeit bei Muskelrelaxanzien, diese lässt sich aber nicht auf die Versorgung in Deutschland übertragen, da sie zum großen Teil auf in Deutschland nicht zugelassenen Substanzen basiert (30); speziell zu chronischen Rückenschmerzen wurden keine Studien gefunden (7). Die NVL macht eine negative Empfehlung zu Muskelrelaxanzien bei akuten und chronischen Rückenschmerzen (NVL-Empfehlung 6-16 und 17). Zur Langzeitbehandlung (> 30 Tage) muskuloskelettaler Schmerzen sind nur die Muskelrelaxanzien Tizanidin und Pridinol zu-

gelassen. Da es keine veröffentlichten kontrollierten Studien zur Wirksamkeit bei chronischen Rückenschmerzen gibt, sind die Substanzen im Review nicht berücksichtigt. Wegen mangelnden Wirkungsnachweises macht die NVL eine gesonderte Negativempfehlung für Flupirtin. Die Anwendung wurde wegen Hepatotoxizität auf zwei Wochen begrenzt und ist daher für chronische Schmerzen kaum geeignet. Weil die zeitliche Therapiebegrenzung nicht eingehalten wurde, erfolgte 2018 die Marktrücknahme. Die Zulassung des Benzodiazepins Tetrazepam ruht zurzeit.

### Antiepileptische Medikamente

Schon länger wird bei chronischen Rückenschmerzen neben der nozizeptiven eine neuropathische Komponente postuliert. Diese wird auch als „mixed pain“ bezeichnet. Daher liegt es nah, dass neuropathische Therapieansätze bei chronischen Rückenschmerzen effektiv sein könnten. Die Grundlagen für klinische Konsequenzen auf dieser Annahme sind aber noch unzureichend (31). Die NVL macht deshalb eine Negativempfehlung für Gabapentin, Pregabalin, Topiramaten und Carbamazepin (NVL-Empfehlung 6-20) wegen mangelnder Evidenz. Diese Einschätzung wurde durch eine nach dem Recherchezeitraum erschienene negative randomisierte kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von Pregabalin bei chronischen Rückenschmerzen mit radikulärer Reizung (32) und eine systematische Übersichtsarbeit (33) bestätigt. Diese Übersicht bestätigt auch den klinischen Eindruck einer hohen Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wie Schwindel, Müdigkeit und Sehstörungen. Pregabalin hat ein Abhängigkeits- und Missbrauchspotenzial (34).

### Antidepressiva

Die in der Vergangenheit empfohlene Verordnung von NSMRI (nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer), wie z. B. Amitriptylin als Koanalgetikum bei chronischen Schmerzen, unabhängig vom Vorliegen einer Depression, gilt heute als obsolet (NVL-Empfehlung 6-18) (35). Eine Behandlung mit einem Antidepressivum wird nur bei einer nachgewiesenen Depression empfohlen (NVL-Empfehlung 6-19). Eine Depression ist sowohl ein Risikofaktor als auch eine mögliche Folge chronischer Schmerzen. Wird eine begleitende Depression diagnostiziert, gibt es keine ausreichende Grundlage für eine Präferenz für NSMRI oder SSNRI (Selektive Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) wie z. B. Duloxetin (36) gegenüber Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (7).

### Prinzipien bei der Pharmakotherapie chronischer Rückenschmerzen

Die NVL macht, orientiert an der LONTS, konkrete Empfehlungen für die Opioidtherapie bei Rückenschmerzen. Diese lassen sich modifiziert auf die gesamte Pharmakotherapie von chronischen Rückenschmerzen erweitern. Dazu gehören:

- Schmerzmessung und Dokumentation bei Beginn der Therapie entweder mit einer numerischen Ratingskala oder einer visuellen Analogskala
- Festlegung eines (realistischen) Therapieziels
- regelmäßiges Überprüfen des Erreichens des Therapieziels, Dosisanpassung und Kontrolle auf Vorliegen von Nebenwirkungen

- Auslassversuch planen
- Therapieabbruch bei Nichterreichen des Therapieziels trotz Dosisanpassung
- Kombination mit nichtpharmakologischen Maßnahmen, insbesondere körperliche Aktivität
- Mitberücksichtigung psychosozialer Faktoren
- NSAR, Coxibe, Metamizol können als Bedarfsmedikamente für Schmerzspitzen eingesetzt werden.
- Gastrotoxizität und Kardiotoxizität sollten bei der Verordnung erwogen und durch Komedikation oder geeignete Einnahmeschema minimiert werden.
- Opioide sind Medikamente der zweiten Wahl, wenn NSAR, Coxibe, Metamizol unzureichend helfen oder nicht vertragen werden.
- Opioide sollten nicht als Bedarfsmedikation eingesetzt werden.
- Antidepressiva sollten nur bei einer Depression verordnet werden.

### Fazit für die Praxis

Die Pharmakotherapie spielt bei der Therapie chronischer Rückenschmerzen nur eine untergeordnete Rolle. Die Evidenzlage zur Wirksamkeit und Sicherheit insbesondere in der Langzeitverordnung ist gering. Dies

macht ein regelmäßiges Monitoring und eine individualisierte Entscheidungsfindung über den Nutzen und die Risiken mit den Patienten notwendig.

### Literatur

- 1 Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien: Nationale VersorgungsLeitlinie Kreuzschmerzen. 2. Auflage 2017: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/kreuzschmerz/kreuzschmerz-2aufl-vers1-lang.pdf>. Letzter Zugriff: 14. November 2018.
- 2 Schmidt CO, Raspe H, Pflugsten M et al.: Back pain in the German adult population: prevalence, severity, and socio-demographic correlates in a multiregional survey. *Spine* 2007; 32: 2005-2011.
- 3 Neuhauser H, Ellert U, Ziese T: Chronische Rückenschmerzen in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland 2002/2003: Prävalenz und besonders betroffene Bevölkerungsgruppen. *Gesundheitswesen* 2005; 67: 685-693.
- 4 Chou R, Deyo R, Friedly J et al.: Systemic pharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* 2017; 166: 480-492.
- 5 Chou R, Deyo R, Friedly J et al.: Nonpharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* 2017; 166: 493-505.
- 6 Strohmeier M. [IGOST guideline for pharmacotherapy of low back pain]. *MMW Fortschr Med* 2010; 152: 44-46.
- 7 Kuijpers T, van Middelkoop M, Rubinstein SM et al.: A systematic review on the effectiveness of pharmacological interventions for chronic non-specific low-back pain. *Eur Spine J* 2011; 20: 40-50.
- 8 Rasmussen-Barr E, Held U, Grooten WJ et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for sciatica. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; Issue 10: CD012382.
- 9 Enthoven WT, Roelofs PD, Deyo RA et al.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; Issue 2: CD012087.
- 10 Nderitu P, Doos L, Jones PW et al.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Fam Pract* 2013; 30: 247-255.
- 11 Gunter BR, Butler KA, Wallace RL et al.: Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2017; 42: 27-38.
- 12 Kiltz U, Sieper J, Kellner H et al.; Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie: DGRh-S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen – 8.4 Medikamentöse Therapie, 8.5 Evaluation des Therapieerfolgs medikamentöser Maßnahmen. *Z Rheumatol* 2014; 73 (Suppl. 2): 78-96.
- 13 Birbara CA, Puopolo AD, Munoz DR et al.; Etoricoxib Protocol 042 Study Group: Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability – a randomized, placebo-controlled, 3-month trial. *J Pain* 2003; 4: 307-315.
- 14 Pallay RM, Seger W, Adler JL et al.: Etoricoxib reduced pain and disability and improved quality of life in patients with chronic low back pain: a 3 month, randomized, controlled trial. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 257-266.
- 15 Bedaiwi MK, Sari I, Wallis D et al.: Clinical efficacy of celecoxib compared to acetaminophen in chronic nonspecific low back pain: results of a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res* 2016; 68: 845-852.

(Zitate 16–36 siehe folgende Seite.)

### Interessenkonflikte

Der Autor war Vertreter für die DEGAM bei der NVL und Sachverständiger für das DMP chronischer Rückenschmerz beim Gemeinsamen Bundesausschuss und hat für Beratungstätigkeiten im Bereich Rückenschmerzen vom AOK-Bundesverband, und der Bertelsmann-Stiftung Honorare erhalten.

Prof. Dr. med. Jean-François Chenot, Greifswald  
jchenot@uni-greifswald.de

- 16 Saragiotto BT, Machado GC, Ferreira ML et al.: Paracetamol for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; Issue 6: CD012230.
- 17 Babej-Dölle R, Freytag S, Eckmeyer J et al.: Parenteral dipyrrone versus diclofenac and placebo in patients with acute lumbago or sciatic pain: randomized observer-blind multicenter study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994; 32: 204-209.
- 18 Achilles A, Mohring A, Dannenberg L et al.: Analgesic medication with dipyrrone in patients with coronary artery disease: relation to MACCE. *Int J Cardiol* 2017; 236: 76-81.
- 19 Dannenberg L, Erschoff V, Bönner F et al.: Dipyrrone co-medication in a. spirin treated stroke patients impairs outcome. *Vascul Pharmacol* 2016; 87: 66-69.
- 20 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Agranulozytose nach Einnahme von Metamizol. *AkdÄ Drug Safety Mail* 2017-37 vom 15. November 2017.
- 21 Deutsche Schmerzgesellschaft: Langzeitanwendung von Opioiden zur Behandlung bei nicht tumorbedingten Schmerzen – „LONTS“: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/145-003.html> (letzter Zugriff: 14. November 2018). AWMF-Register Nr. 145/003; Stand: 29. September 2014.
- 22 Petzke F, Welsch P, Klose P et al.: Opioid bei chronischem Kreuzschmerz. Systematische Übersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit in randomisierten, placebokontrollierten Studien über mindestens 4 Wochen. *Schmerz* 2015; 29: 60-72.
- 23 Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A et al.: Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Issue 8: CD004959.
- 24 Deshpande A, Furlan A, Mailis-Gagnon A et al.: Opioids for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Issue 3: CD004959. Update: *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Issue 8: CD004959.
- 25 Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA et al.: Efficacy, tolerability, and dose-dependent effects of opioid analgesics for low back pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 958-968.
- 26 Chung JW, Zeng Y, Wong TK: Drug therapy for the treatment of chronic nonspecific low back pain: systematic review and meta-analysis. *Pain Physician* 2013; 16: E685-704.
- 27 Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A et al.: Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1787-1804.
- 28 Baron R, Kern U, Müller M et al.: Effectiveness and tolerability of a moderate dose of tapentadol prolonged release for managing severe, chronic low back pain with a neuropathic component: an open-label continuation arm of a randomized phase 3b study. *Pain Pract* 2015; 15: 471-486.
- 29 Santos J, Alarcão J, Fareleira F et al.: Tapentadol for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; Issue 5: CD009923.
- 30 Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, McLachlan AJ: Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain* 2017; 21: 228-237.
- 31 Harrison SA, Stynes S, Dunn KM, Foster NE, Konstantinou K: Neuropathic pain in low back-related leg pain patients: what is the evidence of prevalence, characteristics, and prognosis in primary care? A systematic review of the literature. *J Pain* 2017; 18: 1295-1312.
- 32 Mathieson S, Maher CG, McLachlan AJ et al.: Trial of pregabalin for acute and chronic sciatica. *N Engl J Med* 2017; 376: 1111-1120.
- 33 Shanthanna H, Gilron I, Rajarathinam M et al.: Benefits and safety of gabapentinoids in chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2017; 14: e1002369.
- 34 Bonnet U, Scherbaum N: How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017; 27: 1185-1215.
- 35 Urquhart DM, Hoving JL, Assendelft WW et al.: Antidepressants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Issue 1: CD001703.
- 36 Schukro RP, Oehmke MJ, Geroldinger A et al.: Efficacy of duloxetine in chronic low back pain with a neuropathic component: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Anesthesiology* 2016; 124: 150-158.

# Herpes-zoster-Impfung bei Älteren (Shingrix®)

## Herpes zoster vaccine in the elderly (Shingrix®)

### Zusammenfassung

Am 28.03.2018 wurde von der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA (European Medicines Agency) der Impfstoff Shingrix® zugelassen (Zulassungsnummer: EMEA/H/C/004336, ATC Code J07BK03 (1)). Shingrix® richtet sich gegen Herpes zoster und ergänzt den bereits eingeführten Lebendimpfstoff Zostavax® mit einem rekombinanten adjuvantierten Wirkprinzip. AVP analysiert den potenziellen Einsatzbereich, seine Wirkungen und Nebenwirkungen sowie versorgungsbezogene Implikationen dieses neuen Impfstoffs.

Bornemann, R.

### Abstract

The vaccine Shingrix® was approved from the EMA (European Medicines Agency) on the 28th of March 2018 (EMA/H/C/004336, ATC Code J07BK03 (1)). Shingrix® tries to prevent from herpes zoster and is an addition to the already approved live vaccine Zostavax® with a recombinant adjuvant active principle. We analyse the potential indication, its effect, adverse events of this new vaccine and implications on patient centered care.

### Einleitung

Als Herpes zoster (HZ) oder Gürtelrose wird die endogene Reaktivierung (Sekundärmanifestation) einer weltweit vorkommenden, exogen erworbenen Infektion mit dem *Varizella-Zoster-Virus* (VZV) verstanden, die in der Regel als Primärmanifestation mit dem Krankheitsbild der Windpocken (Varizellen) erworben wurde.

### Epidemiologie, Krankheitslast

Eine Meldepflicht für H. zoster besteht gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) nicht. Eine epidemiologische Studie untersuchte das Auftreten von H. zoster in Deutschland in den Jahren 2007 und 2008 anhand ambulanter und stationärer Behandlungsfälle bei Patienten  $\geq 50$  Jahren. 2007 wurden 210.310 ambulante und 14.181 stationäre Fälle gezählt, 2008 164.335 ambulante bzw. 14.273 stationäre. Die daraus errechnete durchschnittliche jährliche Inzidenzrate betrug über beide Jahre 2007/2008 zusammengenommen 9,6 Fälle pro 1000 Personenjahre (PY), anders ausgedrückt tritt im Schnitt pro Jahr bei ca. einem von 100 Menschen ab dem 50. Lebensjahr H. zoster auf. Dabei zeigte sich eine deutliche Zunahme mit zunehmendem Alter: in der Lebensdekade 50–60 Jahre um 6,5–7/1000 PY, bei den 80- bis 90-Jährigen ca. 12,5/1000 PY. Frauen waren dabei signifikant häufiger betroffen – mit einer Inzidenzrate von 11,1, vs. 7,8 bei den Männern – wofür bislang keine gesicherte Erklärung vorliegt.

Die H.-zoster-assoziierte Letalität war gering und betrug jährlich im Mittel nur 66 Fälle. Was die Krankheitslast der betroffenen Patienten angeht, wird vor allem auf das Eintreten einer Post-Zoster-Neuralgie (PZN; engl. postherpetic neuralgia/PHN) abgehoben, deren Auftreten in einer Spannweite von 0,4–1,3 pro 1000 PY geschätzt wird (2). Daten zur Quantifizierung des Einflusses von HZ und PZN auf die Lebensqualität liegen für Deutschland nicht vor (3).

Es ist abzusehen, dass H. zoster in Zukunft weiter zunimmt, zum einen wegen der weiter zunehmenden Alterung der Bevölkerung, zum anderen wegen der gleichzeitig auch zunehmenden Prävalenz von immunkompromittierenden Grunderkrankungen bzw. entsprechender Behandlungen, wie etwa Krebserkrankungen und deren Therapien.

### Impfung gegen Herpes zoster

Seit 2004 ist die Varizellen-Schutzimpfung von der Ständigen Impfkommission (STIKO) für alle Kinder und Jugendlichen empfohlen. Die Überlegung, auch H. zoster mit einer Schutzimpfung entgegenzutreten, rührt nicht zuletzt daher, dass auch eine Auswirkung der Impfung auf die Inzidenz von H. zoster befürchtet wird. Langfristig sollte man ja annehmen, dass durch die zunehmende Durchimpfung von Geburtskohorten irgendwann der Pool von Menschen mit residuente Viren, die zum H. zoster reaktiviert werden können, erschöpft ist. Kurz- und mittelfristig ist jedoch die sogenannte „Booster-Hypothese“ mit ins Kalkül zu ziehen. Diese beruht auf der Annahme, dass die regelmäßige Zirkulation von Varizellaviren im Rahmen des bisherigen Ansteckungsgeschehens von Windpocken vorwiegend im Kindesalter naturgemäß auch ältere Menschen erreicht, die bereits eine Windpockenerkrankung durchgemacht haben. Die erneute, angesichts der früheren hohen Inzidenz immer

#### Abkürzungen

EMA: European Medicines Agency  
(Europäische Arzneimittel-Agentur)

H. zoster; HZ: Herpes zoster

PZN: Post-Zoster-Neuralgie

PY: person years

SAE: serious adverse event

UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkung

VZV: Varizella-Zoster-Virus

wiederkehrende Konfrontation mit den zirkulierenden Viren führt demnach immer wieder zu einer Boosterung des Immunsystems gegen die Varizellaviren allgemein, und damit auch gegen die residuente Viren. Fällt nun nach und nach diese natürliche Viruszirkulation weg, nimmt entsprechend auch die Boosterung ab, womit es, theoretisch, zunächst zu einer höheren Inzidenz von H. zoster kommen würde (4). Die Befürchtung, dass sich eine Massenimpfung von Kindern gegen Windpocken ungünstig auf die Herpes-zoster-Inzidenz bei Erwachsenen auswirken könnte, konnte zunächst in den USA Ende der 90er Jahre festgestellt und auch durch weitere Studien erhärtet werden. Die Stärke dieses Effektes ist jedoch noch unklar (ausführlich dazu (5)).

Aktuell (Stand Oktober 2018) stehen zwei weit verbreitet zugelassene (EMA, CDC u. a.) Impfstoffe zur Prävention von HZ und durch HZ verursachte PZN bei Personen ab 50 Jahren zur Verfügung: der Lebendimpfstoff Zostavax® und der Totimpfstoff Shingrix®. Gegenanzeigen bei Zostavax® sind: Unverträglichkeit gegen Impfstoffbestandteile wie z. B. Neomycin; angeborene und erworbene Immundefizienz als Folge einer akuten oder chronischen Leukämie, eines Lymphoms, anderer Erkrankungen des Knochenmarks oder des lymphatischen Systems; Immundefizienz als Folge von HIV/AIDS; zelluläre Immundefizienz; immunsuppressive Therapie (einschließlich hoher Dosen von Kortikosteroiden), aktive unbehandelte Tuberkulose, Schwangerschaft. Bei Shingrix® sind dies hingegen lediglich Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile des Impfstoffes (6;7).

Bei Zostavax® erfolgt eine einmalige Impfung, bei Shingrix® eine zweimalige Impfung initial und nach zwei Monaten.

### Lebendimpfung (Zostavax®)

2006 wurde der Lebendimpfstoff Zostavax® von der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) zugelassen – in Deutschland nach seiner Markteinführung 2009 allerdings erst 2013 breit verfügbar. Zostavax® entspricht dem bereits lange erprobten auch in Deutschland empfohlenen Impfstoff für Kinder aus einem attenuierten vOka-Varizellenstamm – allerdings nun in einer ca. 14-fach höheren Dosierung! Die Impfung mit Zostavax® wird von der STIKO bislang (Stand Oktober 2018) nicht als Standardimpfung empfohlen. Gründe hierfür liegen u. a. darin, dass der Lebendimpfstoff gerade bei Personen, die wegen einer Immunsuppression ein deutlich erhöhtes Risiko für H. Zoster haben und damit besonders vom Schutz einer Impfung profitieren könnten, kontraindiziert ist. Ein weiterer einschränkender Grund liegt darin, dass die Schutzwirkung des Lebendimpfstoffs bereits ab dem dritten Jahr nach Impfung abnimmt, wenngleich in den Studien vor allem die schwere PZN deutlich reduziert werden konnte. Übrig als Indikationen bleiben spezielle Patientengruppen mit erhöhtem Risiko, z. B. vor einer geplanten immunsuppressiven Therapie, für die – in bestimmten Altersbereichen über einen begrenzten Zeitraum – ein Nutzen belegt ist (8;9).

2012 berichtete AVP darüber, dass in einer Studie mit Zostavax® die Zoster-Inzidenz pro 1000 PY bei Geimpften bei 6,4 (95 % Konfidenzintervall [CI] 5,9–6,8) und bei Ungeimpften bei 13,0 (95 % CI 12,6–13,3) lag. Daraus errechnete sich eine absolute Risikoreduktion (ARR) von 0,94, entsprechend einer Number needed to vaccinate (NNV, analog zur Number needed to treat, NNT) von 106 – ein „akzeptabler Wert“ (10).

Im Jahr 2013 stellte das arznei-telegramm den damaligen Sachstand so dar: Zunächst konnte in der Shingles Prevention Study (SPS) mit 20.726 Teilnehmern von 60–69 Jahren die Zoster-Inzidenz von 10,8 pro 1000 PY unter Placebo auf 3,9 unter Zostavax® gesenkt werden, entsprechend einer Relativen Risikoreduktion (RRR) von 64 % (95 % CI 56–71 %). Für die Altersgruppe  $\geq 70$  Jahre, mit 17.775 Teilnehmern, lagen die entsprechenden Raten bei 11,5 unter Placebo bzw. 7,2 unter Zostavax®, entsprechend einer RRR von 38 % (95 % CI 25–48 %). In der nachfolgenden Zoster Efficacy, Safety, and Tolerability (ZEST)-Studie, mit 22.439 Teilnehmern im Alter von 50–59 Jahren, senkte die Impfung die Zoster-Inzidenz von 6,6 unter Placebo auf 2,0 pro 1000 PY, entsprechend einer RRR von 70 % (95 % CI 54–81 %; (11). Das arznei-telegramm resümierte dazu, dass „die Impfung für Patienten mit Impfwunsch nach Aufklärung über den derzeitigen Kenntnisstand für „vertretbar“ gehalten werde.“

In England startete 2013 ein großangelegtes Herpes-zoster-Impfprogramm für Personen im Alter von 70 Jahren, deren Ergebnisse jüngst publiziert wurden. Die Auswertung erfolgte populationsbasiert über 164 GP-Praxen in ganz England, mit einer Bevölkerungsabdeckung von ca. 1 %. Zwischen dem 01.10.2005 und dem 30.09.2016 wurden bei insgesamt 335.402 Probanden bzw. Patienten zwischen 60 und 89 Jahren mit insgesamt 3,36 Mio. Beobachtungsjahren (!) alle H.-zoster-Impfungen sowie das Auftreten von H. zoster und postherpetischer Neuralgie erfasst. In den ersten drei Jahren nach Beginn der Impfkampagne sank die Inzidenz von Herpes zoster bzw. von postherpetischer Neuralgie um ca. 35 %. Diese Reduktionen entsprechen Impfeffektivitäten bei Herpes zoster von ca. 62 % und bei postherpetischer Neuralgie von 70–88 %. Der Arzneimittelbrief schlussfolgerte

daraus: „Die Impfung gegen Herpes zoster ist auf Populationsebene effektiv. Sie sollte bei der gegenwärtigen Zunahme der über 70-Jährigen auch in Deutschland empfohlen werden.“ (12).

Die Substanzkosten in Deutschland für eine komplette Impfung mit Zostavax® = 1 x 1 Fl. Pulver + 1 Fertigspritze Lösung 0,65 ml betragen nach Roter Liste 178,31 Euro.

### Rekombinanter Impfstoff (Shingrix®)

Shingrix® – internationaler Freiname: „herpes zoster vaccine (recombinant, adjuvanted)“ – ist im Gegensatz zu Zostavax® ein Totimpfstoff und besteht aus zwei Wirkkomponenten: einem viralen Antigenbestandteil (Virus-Subunit Glycoprotein E, gE) und einem Adjuvans (AS01B). Sinn des Einsatzes von Subunits ist einerseits die – versus dem Ganzvirus – nicht mehr vorhandene Infektiosität des Impfstoffs, andererseits eine definiertere Herstellbarkeit und Konfektionierbarkeit. Bekanntermaßen nimmt jedoch im umgekehrten Maße die Immunogenität von Impfstoffen auf dem Weg vom Ganzvirus über Spaltvakzine bis hin zu Subunits zunehmend ab. Um trotzdem noch zu entsprechenden Immunantworten zu kommen, kommen Adjuvantien zum Einsatz, die die Immunogenität der Subunits deutlich erhöhen.

Ein weiterer Grund für Adjuvantien ist die ab ca. 50 Jahre zu beobachtende Immuneszenz, die bei Älteren gegenüber Jüngeren zu schwächeren Impfantworten führt. Das Adjuvans AS01B von Shingrix® ist eine Kombination aus verschiedenen Immunverstärkern, mit deren Hilfe sowohl die Immunogenität der Antigene und damit die Effektstärke als auch die Schutzdauer erhöht wird (1;13;14).

Zur Zulassung von Shingrix® wurden von der EMA vor allem folgende beiden Studien herangezogen:

- ZOSTER-006 (ZOE-50, ab 50 Jahre (15))
- ZOSTER-022 (ZOE-70, ab 70 Jahre (16)).

ZOSTER-006 und ZOSTER-022 wurden zeitgleich nach einem vergleichbaren Studienprotokoll durchgeführt. Dabei handelte es sich jeweils um Phase-III-Studien, randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, multinational – darunter auch in Deutschland –, multizentrisch, Impfstoffgabe i.m. zu den Zeitpunkten 0 und 2 Monate, bei Erwachsenen im Alter von  $\geq 50$  Jahren. Vor der Zuordnung zu entweder der Verum- oder Placebogruppe („treatment allocation“) wurden die Probanden im Alter von 70–79 bzw.  $\geq 80$  Jahren entweder zu ZOSTER-006 oder ZOSTER-022 randomisiert.

Der primäre Endpunkt war jeweils das bestätigte Auftreten von H. zoster. Sekundäre Endpunkte waren: Inzidenz von PZN, Dauer von schweren Zoster-Schmerzen, Gesamt-Mortalität und Zoster-Letalität, Zoster-Komplikationen, Inzidenz der gesamten bzw. der Zoster-bezogenen Hospitalisationen, Dauer einer ggf. Zoster-bezogenen Analgetikamedikation sowie „Sicherheitsendpunkte“ (siehe Kapitel 2.6 des EPAR (1)). Daneben gab es noch eine Reihe von „explanatory endpoints“, z. B. mit Blick auf Lebensqualität oder auf immunologische Laborparameter. Die Probanden wurden ab 2010 eingeschlossen, 2015 endete die Nachbeobachtungszeit.

Die Substanzkosten in Deutschland für eine komplette Impfung mit Shingrix® = 2 x 1 Durchstechfl. Pulver + Suspension 0,5 ml betragen nach Roter Liste 226,80 Euro.

**ZOSTER-006 / ZOE-50, Lal et al. 2015**

Die ursprüngliche Studienpopulation umfasste 15.411 Probanden im Alter von 50 Jahren und älter, 51,2 % aus Europa, davon wurden 7698 in die Verumgruppe und 7713 in die Kontrollgruppe randomisiert. In die endgültige Auswertung (modified vaccinated cohort, MVC) wurden 14.759 Probanden einbezogen, davon 7344 Verum und 7415 Kontrollen. Die medianen Nachbeobachtungszeiten der Ursprungspopulation betrug 3,1 Jahre (Spannweite 0–3,7 Jahre) mit Blick auf den Endpunkt „H. zoster“ und 4,1 Jahre (Spannweite 0–4,5 Jahre) mit Blick auf den Endpunkt „H. zoster und PZN“.

Bezogen auf die auswertbaren Probanden, mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3,2 Jahren, traten in der Verumgruppe insgesamt sechs Zoster-Fälle auf, bzw. 0,3 pro 1000 PY, in der Kontrollgruppe 210 bzw. 9,1 pro 1000 PY, woraus eine „vaccine efficacy“ von 97,2 % (95 % CI 93,7–99,0) errechnet wurde (15).

Die Daten von Lal et al. 2015 (15) wurden nochmals in einem Cochrane-Review zu Zoster-Impfungen reevaluiert: Es wurde eine Teilpopulation von  $\geq 60$  Jahren mit  $n = 8122$  analysiert, dabei wurden 2/1000 Zoster-Fälle in der Verumgruppe 34/1000 Fällen in der Placebogruppe gegenübergestellt (16). Anders ausgedrückt lag das absolute Risiko in der Verumgruppe bei 0,2 % und in der Placebogruppe bei 3,4 %, woraus sich eine absolute Risikodifferenz von 2,2 errechnen ließe – was einer NNV von 45 entspräche.

**ZOSTER-022 / ZOE-70, Cunningham et al. 2016**

Die ursprüngliche Studienpopulation umfasste 13.900 Probanden im Alter von 70 Jahren und älter, davon wurden 6950 in die Verum- und 6950 in die Kontrollgruppe randomisiert. In die endgültige Auswertung (modified vaccinated cohort, MVC) wurden 13.163 Probanden einbezogen, davon 6541 Verum und 6622 Kontrollen, wovon jeweils etwa 4/5 70–79 und 1/5  $\geq 80$  Jahre alt waren.

Bezogen auf die MVC traten, nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3,7 Jahren, in der Verumgruppe insgesamt 23 Zoster-Fälle auf, bzw. 0,9 pro 1000 PY, in der Kontrollgruppe 223 bzw. 9,2 pro 1000 PY, woraus eine gesamte „vaccine efficacy“ von 89,8 % (95 % CI 84,2–93,7 %) errechnet wurde. Angesichts der nur wenigen in der Verumgruppe aufgetretenen Zoster-Fälle – 17 bei den 70–79-Jährigen und 6 bei den ab 80-Jährigen – konnte kein relevanter Wirkungsunterschied zwischen diesen beiden Alterskategorien festgestellt werden (17).

**Pooled ZOE-50 und ZOE-70, Cunningham et al. 2016**

Cunningham et al. führten noch die Daten der jeweils ab 70-Jährigen zusammen. Aus diesen gepoolten Daten ergab sich in der Verumgruppe eine Zoster-Inzidenz von 0,8 und in der Kontrollgruppe von 9,3, jeweils pro 1000 PY (17). Auch hier konnte aufgrund der nur wenigen Zoster-Fälle in der Verumgruppe kein relevanter Unterschied in den Schutzeffekten der 70–79- und der ab 80-Jährigen gefunden werden.

**UAW der Totimpfung**

In ZOE-50 wurden die potenziellen UAW der Impfung sowohl innerhalb der gesamten Studienpopulation – 7698 aus der Verum- und 7713 aus der Kontrollgruppe – als auch in-

nerhalb einer „reactogenicity subgroup“ –  $n = 4460$  aus der Verum- und  $n = 4466$  aus der Kontrollgruppe – untersucht. In der Gesamtpopulation traten vergleichbar viele SAE auf, jeweils ohne signifikante Unterschiede. In der „reactogenicity subgroup“ traten bezogen auf die ersten sieben Tage nach der Impfung in der Verumgruppe deutlich mehr UAW als in der Kontrollgruppe auf, und zwar Lokalreaktionen zu 81,5 % (vs. 11,9 %), darunter 9,5 % (vs. 0,4 %) mit dem Schweregrad 3 („preventing normal activity“), und systemische Reaktionen zu 66,1 % (vs. 29,5 %), an erster Stelle Myalgien, Abgeschlagenheit und Kopfschmerzen, darunter 11,4 % (vs. 2,4 %) mit Grad 3 (15).

In der ZOE-70-Studie waren die SAE in der Verum- und der Kontrollgruppe vergleichbar (entsprechende UAW-Daten wie in der ZOE-50-Studie waren der Studie nicht ohne Weiteres entnehmbar (17).

Eine weitere Studie registrierte SAE im Zeitraum 36–72 Monate nach der Totimpfung, in einer ursprünglichen auf den Langzeitimmunschutz ausgerichteten Studie bei Probanden im Alter von 60–84 Jahren (Mean 72,8, SD 4,96). Von den ursprünglich 714 Teilnehmern waren nach den ersten 36 Monaten zwar noch 645 übrig, zum ersten Zwischenzeitraum nach 48 Monaten allerdings nur noch 129 und nach 72 Monaten noch 119. In dieser Teilgruppe wurden drei SAEs beobachtet, darunter zwei Todesfälle, von denen allerdings keiner der Impfung zugerechnet wurde. Zwei Fälle einer potenziellen immunologischen Nebenwirkung traten auf: ein Fall von M. Crohn – der bereits unter den drei SAEs gelistet ist – sowie ein Fall von Polymyalgia rheumatica; beide wurden aufgrund ihres späten Auftretens nach der Impfung – vier bzw. fünf Jahre – ebenfalls nicht der Impfung zugerechnet. In einem weiteren Fall wurde von einer vermuteten H.-zoster-Episode, mehr als fünf Jahre nach der Impfung, berichtet (18).

### Gesundheitsökonomische Betrachtung

In einer Studie an GKV-Versicherten der TKK wurden Inzidenzen und Kosten von VZV-assoziierten Krankheitsinzidenzen und -kosten im Bezugsjahr 2010 ermittelt. Die Inzidenzen stiegen ab dem Alter von 50 Jahren mit ca. 4 Fällen / 1000 PY steil an auf ca. 10 Fälle im Alter von 70 Jahren. Die „direkten“ (bzw. von der GKV zu tragenden) Kosten von H. zoster (einschließlich PZN) lagen über alle Altersgruppen bei durchschnittlich 238 Euro und betrugen bei den ab 80-Jährigen bei durchschnittlich 504 Euro, wobei diese Kosten überwiegend durch Hospitalisationen verursacht wurden (19).

In einer Modellierungsstudie wurden zunächst die GKV- bzw. „direkten“ Kosten für H. zoster je nach Altersgruppe (ab 50 Jahre) mit 193–320 Euro ermittelt, die Kosten für PZN 642–1349 Euro (mit den höchsten Werten um 70 Jahre (3)). In einem komplexen Algorithmus wurde an einer Modellkohorte von 1 Mio. Bevölkerung errechnet, dass bei einer Impfung mit 60 Jahren mit Zostavax® 6161 Zosterfälle vermieden würden, entsprechend einer Relativen Risikoreduktion (RRR) von 2,3 %, wohingegen mit Shingrix® 21.924 Fälle vermieden würden, mit einer RRR von 8,3 %. Rechnet man diese Zahlen in die Number needed to vaccinate (NNV) um, so liegt diese bei Zostavax® für H. zoster bei 55 und für PZN bei 2216 – für Shingrix® liegen diese Zahlen bei 15 bzw. 244 (3). Unter der Vorgabe einer Impfquote von 35 % (anhand bekannter Influenzaimpfquoten) und von – in der Studie angenommenen – Impfkosten von 182 Euro sind bei resultierenden Kosten der

Impfung (nota bene für die Modellkohorte) von gut 60 Mio. Euro die vermiedenen Behandlungskosten für H. zoster und PZN recht überschaubar – ca. 2,6 Mio. Euro bei Zostavax® bzw. 9,6 Mio. Euro bei Shingrix®. Das Modell errechnet hinsichtlich der Kosten pro vermiedenen HZ-Fall für Zostavax® einen Wert von 7006 Euro bzw. für Shingrix® von 1774 Euro, und pro gewonnenem Quality-Adjusted Life Year (QALY) bei Zostavax® einen Wert von 88.357 Euro, bei Shingrix® von 23.934 Euro (3).

Zu beachten ist aber, dass sowohl bei Zostavax® als auch bei Shingrix® die Schutzwirkung nach der Impfung allmählich abnimmt. Aufgrund der kürzeren Erfahrungen mit Shingrix® herrschen daher noch größere Unklarheiten als bei Zostavax®, sodass vergleichende Modellierungen zu einer breiten Spannweite möglicher Langzeiteffizienzen führen (3). Auch eine aktuelle Übersicht aus dem Vereinigten Königreich wertet kritisch, dass die bisherigen Kosteneffektivitätsberechnungen auf Modellannahmen beruhten und dass bereits ab ca. fünf Jahre nach Zosterimpfung die Impfeffektivität deutlich abnehme. Die Autoren fokussieren auf zur Impfung geeignetere höhere Altersgruppen und halten es darüber hinaus für denkbar, dass zusätzlich zur initialen Zosterimpfung noch eine weitere „booster dose“ erforderlich wird (20). Das würde die Kosteneffektivität nachteilig beeinflussen.

#### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

### Fazit für die Praxis

Herpes zoster ist ein im Alter häufiges Krankheitsbild. Das unmittelbare klinische Bild, mit dem typischen Hautausschlag, ist in den meisten Fällen mit keiner großen individuellen Krankheitslast verbunden. Ein Teil der Fälle wird jedoch hospitalisiert, wobei nicht klar erkennbar ist, ob dies jeweils wegen des Schweregrades der mit dem Zoster verbundenen Beschwerden geschieht. Relevant ist auf jeden Fall die postherpetische Neuralgie, die bei etwa 20 % der Zoster-Fälle auftritt und die gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Teil erheblich einschränken kann.

Die bislang verfügbare Impfmöglichkeit mit dem Lebendimpfstoff Zostavax® war nicht voll befriedigend, zum einen mit Blick auf die Impfeffektivität, vor allem aber mit Blick auf die naturgemäß mit einem Lebendimpfstoff verbundenen Indikationseinschränkungen – die gerade auch diejenigen Populationen betrafen, die ein erhöhtes Risiko von H. zoster aufwiesen. Der nunmehr verfügbare Totimpfstoff Shingrix® ist demgegen-

über breit anwendbar und verfügt über hohe Protektionsraten, jedenfalls in den ersten Jahren, soweit durch die bisherigen Studienzeiträume belegbar. Zumindest für ältere Menschen mit erhöhtem Risiko für H. zoster – insbesondere bei einer Kontraindikation gegenüber Lebendimpfstoff – könnte die Impfung mit Shingrix® nach entsprechender Abwägung eine Option sein. Bedenkenswert bei einem breiten Einsatz des neuen Impfstoffs ist dessen hohes Nebenwirkungspotenzial, was die Frage aufwirft, inwieweit damit nicht ein Gutteil der durch die Impfung verhinderten Krankheitslast – zumindest des akuten H. zoster – wieder neutralisiert wird. Man darf gespannt sein, ob die STIKO in diesem Jahr bereits ihre bisherige Zurückhaltung gegenüber der Zoster-Impfung – mit Zostavax® – aufgibt und eine der Influenza-Impfung vergleichbare Empfehlung ab 60 Jahre ausspricht. Eine solche allgemeine Impfeempfehlung könnte die GKV mit ca. 60 Mio. Euro jährlich zusätzlich belasten.

#### Literatur

1 European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Assessment report Shingrix: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/shingrix-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/shingrix-epar-public-assessment-report_en.pdf) (letzter Zugriff: 28. November 2018). EMA/88588/2018; London, 25. Januar 2018.

(Zitate 2–20 siehe folgende Seite.)

PD Dr. med. Dr. P.H. Reinhard Bornemann, Bielefeld  
bornemann@uni-bielefeld.de

- 2 Ultsch B, Siedler A, Rieck T et al.: Herpes zoster in Germany: quantifying the burden of disease. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 173.
- 3 Ultsch B, Weidemann F, Koch J, Siedler A: Projektbericht Modellierung der Effekte der Zoster-Impfung: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/Zoster/Modellierung\\_Zoster\\_Impfung.pdf](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/Zoster/Modellierung_Zoster_Impfung.pdf) (letzter Zugriff: 28. November 2018). Robert Koch-Institut (RKI) (Hrsg.), Berlin: RKI, 2017.
- 4 Ogunjimi B, Van Damme P, Beutels P: Herpes zoster risk reduction through exposure to chickenpox patients: a systematic multidisciplinary review. *PLoS One* 2013; 8: e66485.
- 5 Horn J, Damm O, Kretzschmar M et al.: Mathematische Modellierung der Effekte des Varizellen-Impfprogramms in Deutschland: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Forschungsprojekte/abgeschlossene\\_Projekte/Varizellen-Impfung/Abschlussbericht.pdf](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Forschungsprojekte/abgeschlossene_Projekte/Varizellen-Impfung/Abschlussbericht.pdf) (letzter Zugriff: 28. November 2018). Abschlussbericht Version 1.2; Braunschweig, Bielefeld, Utrecht, Berlin, 16. September 2014.
- 6 MSD Sharp & Dohme: Fachinformation „Zostavax®“. Stand: November 2017.
- 7 GlaxoSmithKline: Fachinformation „Shingrix®“. Stand: März 2018.
- 8 STIKO: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut – 2017/2018. *Epidemiol Bull* 2017; 34: 333-377.
- 9 Überla K: Die Zoster-Lebendimpfung wird nicht als Standardimpfung empfohlen. *Bundesgesundheitsbl* 2017; 60: 1065-1066.
- 10 Schneeweiß B: Impfung schützt ältere Menschen vor Zoster. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2012; 39 (1): 20.
- 11 Im zweiten Anlauf: Zoster-Impfstoff Zostavax. *arznei-telegramm* 2013; 44: 97-99.
- 12 Evaluation einer Herpes-zoster-Impfkampagne drei Jahre nach Implementierung in England – eine populationsbasierte Studie. *Arzneimittelbrief* 2018; 52: 2-3.
- 13 Heppner HJ, Leischker A, Wutzler P, Kwetka A: Impfungen im höheren Lebensalter. *Internist* 2018; 59: 205-212.
- 14 Didierlaurent AM, Laupeze B, Di Pasquale A et al.: Adjuvant system AS01: helping to overcome the challenges of modern vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2017; 16: 55-63.
- 15 Lal H, Cunningham AL, Godeaux O et al.: Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015; 372: 2087-2096.
- 16 Gagliardi AM, Andriolo BN, Torloni MR, Soares BG: Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; Issue 3: CD008858.
- 17 Cunningham AL, Lal H, Kovac M et al.: Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med* 2016; 375: 1019-1032.
- 18 Chlibek R, Pauksens K, Rombo L et al.: Long-term immunogenicity and safety of an investigational herpes zoster subunit vaccine in older adults. *Vaccine* 2016; 34: 863-868.
- 19 Damm O, Horn J, Schmidt T et al.: Epidemiology and costs of Varicella and Herpes zoster in Germany. *Value Health* 2014; 17: A 670-671.
- 20 Warren-Gash C, Harriet Forbes H, Breuer J: Varicella and herpes zoster vaccine development: lessons learned. *Expert Rev Vaccines* 2017; 16: 1191-1201.

### Anmerkung der Redaktion (20.03.2019)

Seit 2018 empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) die allgemeine Anwendung des adjuvantierten Herpes-zoster-subunit-(HZ/su-)Totimpfstoffes als Standardimpfung (S) zur Verhütung von Herpes zoster (HZ), seinen Komplikationen und Spätfolgen für Personen ab einem Alter von 60 Jahren.

### Quelle

Epidemiol. Bulletin 50/2018: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/50\\_18.pdf](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/50_18.pdf).

# Welche Medikamente sollen vor Anästhesien abgesetzt werden?

Which medicaments should be stopped before anaesthesia?

## Zusammenfassung

Moderne Narkoseverfahren sind zunehmend sicherer geworden. Der Artikel gibt einen Überblick, welche wenigen Medikamente dennoch vor Narkose abgesetzt werden sollten.

Schreiner, M. J.

Kehl, F.

## Abstract

Modern anesthesia has become safer. This articles summarises which drugs should be stopped nevertheless before anaesthesia.

## Einleitung

Die Anästhesie ist für Patienten in den letzten Jahren sehr sicher geworden. Dies ist einerseits auf Verbesserungen in der Gerätetechnik und den Narkoseverfahren, insbesondere auch beim Atemwegsmanagement, zurückzuführen und andererseits in den heute zur Verfügung stehenden Narkotika begründet. Wirklich schwerwiegende unmittelbar lebensbedrohliche Nebenwirkungen wie anaphylaktischer Schock oder Leberzellnekrosen durch Narkosemedikamente sind selten und die maligne Hyperthermie als lebensbedrohliche Erkrankung bei genetisch disponierten Individuen gut behandelbar. Die anästhesieassoziierte Mortalität konnte in den letzten 40 Jahren auf ein Risiko von 1 : 250.000 Anästhesien gesenkt werden (1).

Hinsichtlich der Medikamentensicherheit ist der Metabolismus heutiger volatiler Anästhetika von großer Bedeutung, da diese die Leber und die Niere praktisch nicht belasten. So beträgt die Metabolisierungsrate von Desfluran nur 0,02 %, von Isofluran 0,2 % und von Sevofluran unter 5 %, während das in Deutschland nicht mehr zugelassene Halothan zu 20 % hepatisch verstoffwechselt wird (2;3).

Hier hat sich ein Wandel vollzogen: Galt in früheren Zeiten noch die Sichtweise, bei Patienten mit einer vorgeschädigten Leber volatile Anästhetika zu meiden, werden diese heute bevorzugt eingesetzt, da sie die Leber nicht belasten, eine quantitativ zu vernachlässigende Metabolisierungsrate aufweisen und sich sogar durch organprotektive Effekte auszeichnen (4). Die organprotektive Wirkung der volatilen Anästhetika Isofluran, Sevofluran und Desfluran begründet deren bevorzugte Auswahl in Zusammenschau mit den Vorerkrankungen des Patienten, zum Beispiel profitieren kardiovaskulär vorerkrankte Patienten von deren Verwendung (4).

Die Begleitmedikation der Patienten spielt in zweierlei Hinsicht eine Rolle:

### 1. Gibt es Arzneimittelinteraktionen mit den verwendeten Anästhetika?

Hierbei sind einerseits medikamentöse Nebenwirkungen und Interaktionen zwischen den Substanzen und auch Sicherheitshinweise des Herstellers zu beachten. Glücklicherweise sind direkte Interaktionen selten und betreffen zum Beispiel die Gabe von Pethidin bei Patienten, die mit Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmer) behandelt werden.

2. Gibt es pharmakodynamische Wirkungen, die die Ziele einer modernen Narkoseführung kompromittieren?

Das Ziel der heutigen Narkoseführung ist die „Euhomöostase“. Darunter versteht man die Aufrechterhaltung aller Vital- und Laborparameter und auch physiologischer Parameter im Normbereich. Neuerdings wird darunter die 10-N-Regel (Normovolämie, Normotension, Normokapnie, Normoglykämie, Normofrequenz, Normoxämie, Normothermie, Normonatriämie, No fear, No pain) verstanden (5).

### Antihypertonika und Antidiabetika

Als ein unabhängiger Prädiktor für eine perioperative Mortalität ist in verschiedenen Studien das Auftreten von arteriellen Hypotonien identifiziert worden. Galt vor wenigen Jahren noch die Regel, dass eine arterielle Hypotonie unter Narkose „normal“ sei, ist dies unter heutigen Erkenntnissen nicht mehr haltbar. Es konnte ein Zusammenhang zwischen kardialen Ereignissen und der Häufigkeit des Auftretens einer Niereninsuffizienz in Abhängigkeit eines mittleren arteriellen Blutdrucks von unter (MAP) < 55 mmHg und der Dauer der hypotonen Phase nachgewiesen werden (6;7). Aus diesen Erkenntnissen wird heute als ein wesentliches Ziel abgeleitet, Hypotonien während der Narkose zu verhindern. Begleitmedikationen, die eine arterielle Hypotonie unter Narkose begünstigen, müssen daher weggelassen werden. Dies trifft somit verallgemeinernd auf alle Medikamente zu, die den Blutdruck senken.

Ein weiteres praxisrelevantes Beispiel des Einflusses der Dauermedikation unter Narkose betrifft die Gabe von Antidiabetika. Das Ziel ist es, eine Normoglykämie während der Narkose aufrecht zu erhalten. Dabei soll sowohl eine Hypoglykämie als auch eine Hyperglykämie vermieden werden.

### Besonderheiten der oralen Antidiabetika

Zur besseren Übersicht haben wir die Empfehlungen im Umgang mit präoperativ und präanästhesiologisch bestehenden Dauermedikamenten tabellarisch zusammengefasst (siehe Tabelle 1). Der Umgang mit präoperativ verordneten Dauermedikamenten und die Empfehlungen werden teilweise je nach Zugehörigkeit der Fachgesellschaften unterschiedlich bewertet (8-15).

#### Metformin

Antidiabetika sind die am dritthäufigsten verordneten Medikamente, darunter ist Metformin das am häufigsten verordnete orale Antidiabetikum in Deutschland (16). Somit ist Metformin ein orales Antidiabetikum, das viele Patienten mit Typ II Diabetes in der täglichen Medikation erhalten. Eine seltene aber potenziell tödliche Komplikation ist die Laktazidose im perioperativen Verlauf. Die Häufigkeit einer Laktazidose wird mit 3 : 100.000 Patientenjahren angegeben. Wenn sie auftritt, ist die Mortalität mit 39–50 %, hoch (17).

Nach heutiger Sichtweise ist die Hauptdeterminante einer Laktazidose im Zusammenhang mit Metformin nicht die Interaktion mit einer Allgemeinanästhesie, sondern die Kumulation bei einer höhergradigen Niereninsuffizienz mit Reduktion der glomerulären Filtrationsrate. Diese kann präoperativ bestehen, oder sich auch postoperativ entwickeln.

Tabelle 1: Empfehlungen im Umgang mit präoperativ und präanästhesiologisch bestehenden Dauermedikamenten

| Substanz                                 | Empfehlung                   | Begründung   |
|--|------------------------------|--|
| <b>1. Kardiovaskuläre Medikamente</b>    |                              |  |
| Betablocker                              | fortführen                   | Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin (DGAI), Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) |
|  | Vorgehen der eigenen Klinik: |  |
|  | fortführen                   | wenn prä OP Herzfrequenz nach Belastung ansteigt*  |
|  | aussetzen                    | wenn prä OP Herzfrequenz nach Belastung nicht ansteigt*  |
| Nitrate                                  | fortführen                   | Myokardischämie durch Rebound  |
| Kalzium (Ca <sup>2+</sup> )-Antagonisten | aussetzen                    | Hypotonie  |
| ACE-Hemmer                               | aussetzen                    | Hypotonie  |
| AT-Rezeptorblocker                       | aussetzen                    | Hypotonie  |
| Digitalisglykoside                       | fortführen                   | Auftreten von Arrhythmien (präoperativ Spiegelkontrolle)   |
| Diuretika                                | aussetzen                    | Hypovolämie  |
| Statine                                  | fortführen                   | Stabilisierung vulnerabler Plaques   |
| <b>2. Antidiabetika</b>                  |                              |  |
| Sulfonylharnstoffe                       | aussetzen                    | verhindern organprotektive Effekte   |
| Metformin                                | pausieren 48 h               | Empfehlung der Hersteller (Risiko von Laktatazidose bei Organdysfunktionen) vor und nach Applikation jodhaltiger Kontrastmittel (13)                         |
|  | wenn nicht möglich           | Laktatkontrolle postoperativ   |
| SGLT-2-Inhibitoren                       | pausieren                    | Packungsbeilage (14;18)  |
|  | pausieren 48 h               | Vorgehen der eigenen Klinik: normoglykämie Ketoazidose   |
| Insuline                                 |                              |  |
| lang wirkende Insulinanaloga             | fortführen                   |  |
| kurz wirkende Insulinanaloga             | aussetzen                    | Blutzuckerüberwachung mit Ziel unter 150 mg/dl   |
|  | reduzieren                   | Reduktion auf 25–50 % der normalen Dosis unter Kontrolle der Blutzuckerspiegel   |
| <b>3. Gerinnungshemmer</b>               |                              |  |
| Phenprocoumon                            | pausieren 7 Tage             | Blutungsgefahr (INR-Kontrolle)   |
| ASS 100 mg                               | fortführen                   | Ausnahme: neurochirurgische Operation  |
| Apixaban                                 | pausieren 4 Tage             | Blutungsgefahr   |
| Clopidogrel                              | pausieren 7 Tage             |  |
| Dabigatran                               | pausieren 4 Tage             |  |
| Rivaroxaban                              | pausieren 3 Tage             |  |
| Ticagrelor                               | pausieren 5 Tage             |  |
| Edoxaban                                 | pausieren 4 Tage             |  |

**Tabelle 1: Empfehlungen im Umgang mit präoperativ und präanästhesiologisch bestehenden Dauermedikamenten (Fortsetzung)**

| Substanz   | Empfehlung | Begründung  |
|--|------------|---|
| <b>4. Psychopharmaka – in der Regel nicht unterbrechen</b> |            |   |
| Trizyklische Antidepressiva                                | fortführen | CAVE: psychiatrischer Rückfall; verstärkte Wirkung direkter Sympathomimetika; abgeschwächte Wirkung indirekter Sympathomimetika |
| MAO-Hemmer   | fortführen | CAVE: psychiatrischer Rückfall, Pethidin, Tramadol, indirekte Sympathomimetika  |
| SSRI   | fortführen | CAVE: Tramadol, Pethidin; Serotoninsyndrom (Muskelrigidität, Hyperreflexie, Agitation), letaler Ausgang (11)                    |
| Lithium  | fortführen | Spiegelkontrolle, renale Elimination  |
| <b>5. Andere Medikamente</b>                               |            |   |
| L-Dopa   | fortführen | Parkinson-Krise   |
| MCP/DHB  | aussetzen  | extrapyramidal motorische Störungen   |
| Kortikosteroide  | fortführen | CAVE: relative NNR-Insuffizienz; Hydrocortison-Substitution i.v. wenn Einnahme über Cushing-Schwelle                            |
| <b>6. Analgetika</b>                                       |            |   |
| Opiate   | fortführen | Entzug, postoperative Analgesie planen  |
| Buprenorphin   | fortführen |   |
| NSAR   | fortführen |   |
| <b>7. Lunge</b>  |            |   |
| β-Agonisten  | fortführen | Bronchodilatation, Nebenwirkung Tachykardie, Asthma-Inhaler mit in den OP   |
| <b>8. Hormone</b>  |            |   |
| Schilddrüsenhormone  | fortführen | Kontrolle der Laborwerte bei symptomatischer Klinik oder unklarer Hormonsubstitution  |

**Aussetzen:** am OP Tag morgens nicht verordnen, bei komplikationslosem Verlauf abends nach Plan.

**Fortführen:** nach Plan.

**Pausieren:** angegebene Einnahmepause vor der Anästhesie. Postoperatives Ansetzen nach individueller Entscheidung.

Der Umgang mit präoperativ verordneten Dauermedikamenten und die Empfehlungen werden teilweise je nach Zugehörigkeit der Fachgesellschaften unterschiedlich bewertet (8-15).

\*Belastung: ein Stockwerk so schnell es geht hochlaufen, vorher und nachher Pulsmessung (stair climbing test).

Eine nicht angepasste Dosierung bei reduzierter glomerulärer Filtrationsrate ist daher der Hauptgrund für eine Laktazidose, weshalb Metformin pausiert werden sollte (17).

Sowohl nach Herstellerangaben als auch nach den Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) muss die Metformingabe entsprechend 48 Stunden vor dem Eingriff pausiert werden (17).

### SGLT-2-Inhibitoren

Die seit 2014 eingeführten SGLT-2-Inhibitoren hemmen die renale Glukosereabsorption. Der antihyperglykämische Effekt ist abhängig von der Ausscheidung der Nierenfunktion.

Ab einer GFR von  $< 60$  ml/min, ist der Einsatz der SGLT-2-Inhibitoren nicht mehr wirksam. Es sind Fälle von normoglykämischer Ketoazidose unter SGLT-2-Medikationen beschrieben (18). Vom Hersteller wurde auf die Notwendigkeit des Absetzens der SGLT-2-Inhibitoren bei akuten Erkrankungen und größeren chirurgischen Eingriffen hingewiesen (19;20). In den Fachinformationen findet sich keine Festlegung auf die präoperative Einnahmepause. Hier empfehlen wir aus Sicherheitsgründen ein 48-stündiges präoperatives Pausieren der Medikamenteneinnahme. Es sollte postoperativ erst bei normaler Nierenfunktion fortgeführt werden.

### Ältere Patienten

Im älteren Patientenkollektiv geht die Gabe von Medikamenten mit einem höheren Risiko für das Auftreten eines Delirs einher. Hier sind vor allem Pethidin, Antihistaminika, Spasmolytika, trizyklische Antidepressiva und Atropin zu erwähnen (21).

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

## Fazit für die Praxis

Arzneimittelinteraktionen treten mit der Anzahl der verordneten Medikamente häufiger auf. Die Gabe von durchschnittlich ca. zehn Medikamenten während eines stationären Aufenthalts ist nicht ungewöhnlich. Somit sind Kenntnisse der Wirkungen, Arzneimittelinteraktionen und Herstellerempfehlungen unverzichtbar, um schwerwiegende Nebenwirkungen zu verhindern. Zur besseren Übersicht haben wir die Empfehlungen im Umgang mit präoperativ und präanästhesiologisch be-

stehenden Dauermedikamenten tabellarisch zusammengefasst (siehe Tabelle 1). Für die Praxis hat sich im Rahmen von Anästhesien das in der Tabelle wiedergegebene Vorgehen bewährt.

Bei der Unterbrechung der Dauermedikation wird unterschieden, ob die Dauermedikation nur am OP-Morgen ausgesetzt oder über einen längeren Zeitraum präoperativ pausiert wird.

### Literatur

- Schiff JH, Welker A, Fohr B et al.: Major incidents and complications in otherwise healthy patients undergoing elective procedures: results based on 1.37 million anaesthetic procedures. *Br J Anaesth* 2014; 113: 109-121.
- Gottschalk A, Van Aken H, Zenz M, Standl T: Is anaesthesia dangerous? *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 469-474.
- Vollmer MK, Rhee TS, Rigby M et al.: Modern inhalation anesthetics: Potent green house gases in the atmosphere. *Geophys Res Lett* 2015; 42: 1606-1611.
- Lotz C, Kehl F: Volatile anesthetic-induced cardiac protection: molecular mechanisms, clinical aspects, and interactions with nonvolatile agents. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015; 29: 749-760.
- Sumpelmann R, Becke K, Brenner S et al.: Perioperative intravenous fluid therapy in children: guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany. *Paediatr Anaesth* 2017; 27: 10-18.
- Writing Committee for the VISION Study Investigators, Devereaux PJ, Biccari BM, Sigamani A et al.: Association of postoperative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2017; 317: 1642-1651.
- Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX et al.: Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology* 2013; 119: 507-515.
- Zwissler B: Empfehlungen von DGAI, DGIM, DGCH: Präoperative Evaluation erwachsener Patienten vor elektiven, nichtkardiologischen Eingriffen. *Kardiologie* 2011, 5: 13-26.
- Gallwitz B, Siegel EG: Positionspapier der Deutschen Diabetes Gesellschaft zur Therapie des Diabetes mellitus im Krankenhaus: [https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Praxisempfehlungen/2017/Positionspapier\\_der\\_DDG\\_zur\\_Therapie\\_des\\_DM\\_im\\_Krankenhaus\\_2.\\_revidierte\\_Fassung\\_Dreyer\\_2017\\_SV\\_30052017.pdf](https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Praxisempfehlungen/2017/Positionspapier_der_DDG_zur_Therapie_des_DM_im_Krankenhaus_2._revidierte_Fassung_Dreyer_2017_SV_30052017.pdf) (letzter Zugriff: 8. Oktober 2018). 2. revidierte Fassung; Berlin, Mai 2017.

(Zitate 10–21 siehe folgende Seite.)

### Danksagung

Wir danken Herrn Dr. C. Degenhardt für die Durchsicht des Manuskripts und die wertvollen Kommentare.

Dr. med. Mathias J. Schreiner, Karlsruhe  
mathias.schreiner@klinikum-karlsruhe.de

Prof. Dr. med. Franz Kehl, Karlsruhe  
franz.kehl@klinikum-karlsruhe.de

- 10 Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapie](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie) (letzter Zugriff: 8. Oktober 2018). 1. Auflage, Version 4; Berlin, 2013; zuletzt geändert: November 2014.
- 11 Milde AS, Motsch J: Medikamenteninteraktionen für den Anästhesisten; *Anaesthesist* 2003; 52: 839-859.
- 12 Präoperative Evaluation erwachsener Patienten vor elektiven, nicht herz-thoraxchirurgischen Eingriffen. Gemeinsame Empfehlung der DGAI, DGCH und DGIM. *Anästhesiologie Intensivmedizin* 2017; 58: 349-364.
- 13 Merck Serono GmbH: Packungsbeilage „Metforminhydrochlorid 500 und 1000 mg“. Stand: 2015.
- 14 Boehringer Ingelheim Lilly: Gebrauchsinformation Empagliflozin (Jardiance®) 10 und 25 mg: Information für Patienten. Stand: 2017.
- 15 Waurick K, Riess H, Van Aken H, Kessler P et al.: Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thrombembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/001-0051\\_S1\\_R%C3%BCckenmarksnahe\\_Regionalan%C3%A4sthesie\\_Thromboembolieprophylaxe\\_2015-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-0051_S1_R%C3%BCckenmarksnahe_Regionalan%C3%A4sthesie_Thromboembolieprophylaxe_2015-01.pdf) (letzter Zugriff: 8. Oktober 2018). 3. überarbeitete Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin; Stand: Juli 2014.
- 16 Boden L, Gromes A, Michels C, Reinert W, Verheesen M: Arzneimittelmarkt in Deutschland – Zahlen und Fakten: [https://www.bah-bonn.de/bah/?type=565&file=redakteur\\_filesystem/public/BAH-Zahlenbroschuere-2015-web.pdf](https://www.bah-bonn.de/bah/?type=565&file=redakteur_filesystem/public/BAH-Zahlenbroschuere-2015-web.pdf) (letzter Zugriff: 8. Oktober 2018). Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V.; Bonn, Berlin, April 2016.
- 17 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Aus der UAW-Datenbank: Zunahme von Spontanberichten über Metformin-assoziierte Laktazidosen. *Dtsch Arztebl* 2013; 110: A 464.
- 18 AstraZeneca GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH: Risiko einer diabetischen Ketoazidose während der Behandlung mit SGLT-2 Inhibitoren. Informationsbrief vom Juli 2015.
- 19 AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim International GmbH, Janssen Cilag International NV: Aktualisierte Hinweise zum Risiko einer diabetischen Ketoazidose während der Behandlung mit SGLT-2 Inhibitoren. Informationsbrief vom 14. März 2016.
- 20 European Medicines Agency (EMA): EMA confirms recommendations to minimise ketoacidosis risk with SGLT-2 inhibitors for diabetes: [https://www.ema.europa.eu/documents/referral/sglt2-inhibitors-article-20-procedure-ema-confirms-recommendations-minimise-ketoacidosis-risk-sglt2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/referral/sglt2-inhibitors-article-20-procedure-ema-confirms-recommendations-minimise-ketoacidosis-risk-sglt2_en.pdf) (letzter Zugriff: 8. Oktober 2018). EMA/265224/2016; London, 28. April 2016.
- 21 Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA: Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen: Die PRISCUS-Liste. *Dtsch Arztebl* 2010; 107: 543-551.

# Interaktion von Metamizol und ASS: Reicht die Evidenz für klinische Konsequenzen?

Drug interaction between metamizole and ASS:  
Enough evidence for clinical consequences?

## Zusammenfassung

Bereits vor über zehn Jahren wurde im Reagenzglas beschrieben, dass Acetylsalicylsäure und Metamizol interagieren können, was zu einer Blockade der Thrombozytenaggregationshemmung führen kann. Nachfolgende *In-vitro*-Studien konnten die zugrundeliegenden Mechanismen eingrenzen und erste Analysen in Probanden durchführen. Inzwischen gibt es vermehrte klinische Daten, die die klinische Relevanz dieser Interaktion untersucht haben, wobei die Datenlage nicht eindeutig ist. Ebenso ist unklar, ob klinisch die versetzte Einnahme einen deutlichen Vorteil bringt und in der realen Welt bei multimorbiden Patienten praktikabel ist. In der folgenden Zusammenstellung und Analyse sollen diese präklinischen und klinischen Studien genau evaluiert werden.

Schnabel, A.  
Rittner, H. L.

## Abstract

More than 10 years ago it became clear that there are interactions between ASS and metamizole *in vitro*. The mechanism could be characterised and first studies with test persons could be made. Meanwhile there are clinical studies that try to look for the clinical relevance of this interactions, but the data show conflicting results. It is not clear whether timely different ingestion could solve this problem and is suitable in multimorbid patients. We summarise and discuss these preclinical and clinical studies in this article.

## Einleitung

Metamizol gehört in Deutschland zu den am häufigsten eingesetzten Schmerzmedikamenten sowohl in der akuten als auch in der chronischen Schmerztherapie. Neben Deutschland ist es noch in Mexiko, Brasilien, Israel, Russland und Spanien zugelassen. Gerade bei älteren Menschen wird Metamizol gerne eingesetzt, weil für andere Nicht-opioidanalgetika entsprechend Komorbiditäten und Kontraindikationen vorhanden sind. Während der analgetische Wirkmechanismus für Nichtopioide wie Diclofenac und Ibuprofen aber auch für Cyclooxygenase(COX)-2-Hemmer bekannt ist, ist es immer noch offen, wie Metamizol wirklich wirkt. Daher ist auch pharmakodynamisch nicht ganz klar, wie und warum es zu einer Interaktion mit anderen COX-2-Hemmern – allen voran die Acetylsalicylsäure (ASS) – kommen sollte.

ASS wird unter anderem zur Thrombozytenaggregationshemmung bei kardio- bzw. zerebrovaskulären Vorerkrankungen (z. B. periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), koronare Herzerkrankung (KHK)) eingesetzt. Eine Interaktion zwischen ASS und nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), die zu einem Verlust der Thrombozytenaggregationshemmung und damit zu einer fehlenden protektiven Wirkung führen kann, wurde bereits vor einigen Jahren beschrieben (1). Dies konnte durch epidemiologische Studien unterstützt werden. Eine Interaktion von ASS und mit Metamizol wurde ebenfalls schon früher in *In-vitro*-Studien publiziert (2) und in Nachfolgestudien weiter charakterisiert. Die klinische Relevanz dieser Medikamenteninteraktion ist aktuell aber weniger klar.

Im Rahmen dieser Übersicht soll zunächst ein Fokus auf *In-vitro*- und präklinische Studien gelegt und anschließend die aktuell verfügbaren klinischen Daten vorgestellt werden.

### **Analgetische Mechanismen in *In-vitro*- und präklinischen Studien**

Metamizol gehört zu den nichtsauren Nichtopioiden. Pharmakologisch wird es in die Gruppe der Pyrazolone eingeordnet. Daher rührt auch die Bezeichnung „Dipyrone“ in der internationalen Literatur. Es besitzt sowohl analgetische, spasmolytische als auch antipyretische Eigenschaften. Hingegen ist der antiinflammatorische Effekt gering. Es lässt sich in die Gruppe der Prodrugs einordnen. Nach der Aufnahme in den Körper wird es in seinen Metaboliten 4-Methylaminoantipyrin (MAA), das für die klinische Wirkung hauptsächlich verantwortlich ist, und das schwächere 4-Aminoantipyrin (AA) abgebaut. Die Metaboliten 4-Formylaminoantipyrin (FAA) und 4-Acetylaminoantipyrin (AAA) sind nicht wirksam. Der analgetische Wirkmechanismus ist bis heute noch nicht abschließend geklärt. Diskutiert werden unter anderem nicht klassische COX-Inhibition (3), Transient-Receptor-Potential-Ankyrin-1 (TRPA1)-Blockade (4) und Cannabinoidrezeptoraktivierung (5) bzw. Endocannabinoide. Für die zentrale Wirkung werden endogene Opioide, glutamerge Mechanismen sowie eine Interferenz mit dem Neurokinin-1-Rezeptor und dem Proteinkinase-C-Signalweg verantwortlich gemacht (6).

Die Wirkung von Metamizol auf die COX ist nicht abschließend geklärt. Die pharmakologisch aktiven Metaboliten von Metamizol, MAA und AA inhibierten die COX-Aktivität *in vitro* nicht wie klassische COX-Inhibitoren (3). MAA und AA bilden stabile Komplexe mit Häm und reagieren mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart von Häm, Eisen ( $\text{Fe}^{2+}$ ) oder COX. Darüber hinaus reduziert MAA die erhöhte Lipidperoxidation und die Expression von antioxidativen Enzymen in kultivierten Zellen *in vivo*. MAA und AA hemmen daher die COX-Aktivität, indem sie Radikale abfangen, die die katalytische Aktivität dieses Enzyms initiieren, oder durch die Reduktion der oxidativen Zustände des COX-Proteins. Interessanterweise kann die Wirkung auf COX auch in gesunden Probanden nachgewiesen werden, die 500 oder 1000 mg Metamizol eingenommen hatten und deren Blut untersucht wurde (7). Hier löst Metamizol eine wesentliche und praktisch äquipotente Hemmung von COX-Isoformen über MAA aus.

Ein weiterer postulierter Mechanismus sind Endocannabinoide, die über Cannabinoidrezeptoren (CB) wirken (5). Dies wurde allerdings in Mäusen ohne Schmerz (weder Entzündung noch Neuropathie etc.) untersucht. Die Autoren postulieren, dass Metamizol COX-1/2 inhibiert, das mehr Arachidonsäure als Substrat für die Synthese von Prostaglandinen und anderen Prostanoiden, Endocannabinoiden, Leukotrienen und Lipoxinen bereitstellt. Diese wiederum könnte auf Cannabinoidrezeptoren wirken. In anderen Untersuchungen ließ sich die Wirkung von Metamizol nicht mit CB1- oder CB2-Antagonisten blockieren (8;9).

In Tiermodellen reduzieren die beiden am häufigsten verwendeten Pyrazolonderivate, Dipyrone und Propyphenazon, die Transient-Receptor-Potential-Ankyrin-1 (TRPA1)-vermittelte Nozizeption und mechanische Allodynie in Tiermodellen zu entzündlichen und neuropathischen Schmerzen (Formalin, Carrageenan, partielle Ischiasnervligatur und das Chemotherapeutikum Bortezomib) (4). Insbesondere schwächen Dipyrone und Propyphenazon

Carrageenan-hervorgerufene mechanische Allodynie, ohne Prostaglandin-E2-Spiegel zu beeinflussen. Diese sowie die *In-vitro*-Studien (3) sprechen gegen eine direkte Wirkung auf die COX.

Systematische Studien in verschiedenen Schmerzmodellen mit den unterschiedlichen Metaboliten sowie mit entsprechenden Antagonisten und Knockout-Tieren fehlen bisher, sodass die Frage nach den analgetisch wirksamen Mechanismen nicht abschließend beantwortet werden kann.

### Interaktion von Metamizol und ASS

ASS führt zu einer irreversiblen Acetylierung an der COX-1 der Thrombozyten in unmittelbarer Nähe der Andockstelle der Arachidonsäure und verhindert deren Metabolismus. COX-1 bewirkt die Bildung von Thromboxan A<sub>2</sub> aus Arachidonsäure. ASS bindet an Serin 530 der COX-1, das im katalytischen Zentrum sitzt. Dabei wird das Enzym acetyliert und so inaktiviert. ASS hat eine sehr kurze Plasmahalbwertszeit von wenigen Minuten. Daraus ergibt sich ein relativ kurzes Zeitfenster, in welchem ASS eine für die gesamte Lebenszeitdauer des besetzten Thrombozyten anhaltende Acetylierung des Serin-Rests der COX-1 eingehen kann. Ist diese Bindungsstelle des ASS besetzt – beispielsweise durch Ibuprofen – kommt es lediglich zu einer kurzzeitigen reversiblen Hemmung der COX-1 durch Ibuprofen. Die irreversible langfristige Acetylierung der COX-1 durch ASS wird aber verhindert. Frühe Experimente mit radioaktiv markiertem ASS *in vitro* und mittels Röntgenkristallographie legen nahe, dass einige, aber nicht alle NSAID mit ASS um die Bindung von COX-1 konkurrieren können (1). Dieser Mechanismus der Konkurrenz von NSAR und ASS an der aktiven Stelle des Enzyms wird durch Experimente unterstützt, weil Ibuprofen, Celecoxib, Valdecoxib, Rofecoxib und Etoricoxib in gewaschenen Thrombozyten die ASS-vermittelte Inaktivierung der COX-1 in den Thrombozyten – gemessen an der Bildung von Thromboxan A<sub>2</sub> – blockieren können. Ferner verhindert Ibuprofen den Einbau von [<sup>14</sup>C]-Acetyl-ASS-Radioaktivität in mikrosomales Plättchenprotein (1).

Auch Metamizol wurde dahingehend von einer Arbeitsgruppe untersucht. Hohlfeld konnte dies in einer ersten Studie 2008 nachweisen (2). MAA, der aktive Metabolit von Metamizol, kann *in vitro* die Hemmung der durch Arachidonsäure induzierten Plättchenaggregation, Thromboxanbildung und P-Selectin-Expression auf Thrombozyten durch ASS weitgehend abschwächen bzw. aufheben. Darüber hinaus schwächt MAA die Wirkung von ASS auf die COX-Aktivität der Thrombozyten-Mikrosomen. Dies ließe sich durch eine Konkurrenz von MAA mit ASS am COX-1-Enzym erklären. *In-silico*-Docking-Studien bestätigen, dass MAA eine starke Wasserstoffbrückenbindung am Serin 530 bzw. Tyrosin 385 eingeht, was die Bindung von ASS inhibiert (2). In der Studie von Saxena et al. wurde zwar die Interaktion zwischen Metamizol und ASS in einem Assay zur Plättchenaggregation in plättchenreichem Plasma gesunder Spender bestätigt, *In-silico*-Studien genau zu Metamizol selbst wurden zwar erwähnt, aber nicht gezeigt (10). Ähnliches wies eine Studie aus derselben Arbeitsgruppe von Polzin et al. in plättchenreichem Plasma nach (11). Analgetische Dosierungen von 10 µmol Metamizol hatten keine signifikante Wirkung auf Arachidonsäure-induzierte Plättchenaggregation und Thromboxanbildung. Die Koinkubation von ASS und Metamizol hob jedoch die mittels 30 µmol ASS vermittelte

Plättchenaggregationshemmung auf. Interessanterweise konnte diese Wechselwirkung durch Erhöhung der Konzentration von ASS überwunden werden. Zusammenfassend ist die Interaktion *in vitro* beschrieben, aber der Mechanismus nicht abschließend geklärt.

### Studien an Probanden

Neben den reinen Reagenzglasstudien gibt es Untersuchungen an Probanden. Die Exposition von Probanden gegenüber einer einzelnen therapeutischen Dosis von jedem NSAID, gefolgt von 325 mg ASS, wies eine starke Arzneimittelwechselwirkung zwischen Ibuprofen und ASS bzw. zwischen Naproxen und ASS nach, nicht jedoch zwischen Celecoxib und ASS (12).

In einer Studie von Papp et al. aus einer anderen Arbeitsgruppe wurden herkömmliche Tests zur Plättchenfunktion *in vivo* und *in vitro* in Vollblut durchgeführt. In hohen Konzentrationen hemmen sowohl Metamizol als auch ASS die Plättchenaggregation. Bei Probanden, die entweder 1 g Metamizol oder 250 mg ASS bekamen, stellte sich eine unterschiedliche Kinetik dar. Nach wenigen Minuten inhibiert vor allem Metamizol die Aggregation – vermutlich durch die intravenöse Gabe. Nach mehreren Stunden konnte nachgewiesen werden, dass in der Kombination die ASS-Wirkung aufgehoben ist (13).

Initiale klinische Daten bei gesunden Probanden lieferten Hinweise, dass durch eine Erhöhung der ASS-Dosis die Interaktion zwischen ASS und Metamizol aufgehoben werden kann (11;14). Auch der Einnahmezeitpunkt (Pause von 30 min – 2 h) von Metamizol und ASS sowie die Reihenfolge der Einnahme (ASS vor Metamizol) könnten entscheidend sein (11;15). Denn die Gabe von 750 mg Metamizol 30 min nach 100 mg ASS kann die Interaktion aufheben und die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von ASS erhalten. Zusammenfassend bestätigt sich bei Probanden, dass die kombinierte Einnahme von ASS und Metamizol die ASS-Wirkung auf Thrombozyten abschwächt, aber nicht komplett aufhebt (siehe unten).

### Klinische Studien

Inwieweit diese Ergebnisse von *In-vitro*-Untersuchungen sowie die Untersuchungen an Probanden auch klinische Relevanz haben, zeigen kürzlich publizierte klinische Studien. Polzin et al. untersuchten Patienten mit einer Doppelmedikation von ASS (100 mg) und Metamizol (0,5–3 g/d), d. h. mit KHK und chronischen vorrangig muskuloskeletalen Schmerzen, im Vergleich Patienten mit alleiniger ASS Medikation, d. h. mit KHK und ohne chronische Schmerzen (14). Die blockierende Wirkung von ASS auf die Plättchenaggregation und Thromboxanbildung im plättchenreichen Plasma war reduziert – allerdings auch nicht komplett aufgehoben, wenn man dies mit gesunden Spendern vergleicht. Gesunde Spender bilden in dem Assay ca. 1000 ng/ml Thromboxan. Unter ASS alleine reduziert sich dies bei KHK-Patienten auf 100 ng/ml, unter der Kombination von Metamizol und ASS auf ca. 200 ng/ml. Die klinische Relevanz dieses Befundes muss weiter geklärt werden.

Eine kürzlich publizierte Fallkontrollstudie an 27 Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankung (Einnahme von Low-Dose-ASS (100 mg/d) lieferte Nachweise, dass es auch im klinischen Setting durch eine kurzzeitige Einnahme (mindestens fünf Tage) von Meta-

mizol (1,5–4 g/d) zu einer Aufhebung der ASS-induzierten Thrombozytenhemmung sowie vermehrten Bildung des Thromboxan-B<sub>2</sub>-Komplexes kommt (16). Dies war klinisch relevant, da eine Thrombozytenaggregation sowie Thromboxan-B<sub>2</sub>-Komplexe bei Patienten mit vorausgegangenem Myokardinfarkt signifikant erhöht sind. Bei allen Studienteilnehmern, die Metamizol erhalten hatten, waren die aktiven Metabolite MAA und AAA in hoher Konzentration nachweisbar, sodass sich die oben genannte Interaktion auch im klinischen Setting bestätigte. Bestätigt wurden diese Ergebnisse der Beeinträchtigung der ASS-induzierten Plättchenaggregation auch in einer klinischen Studie an Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit nach erfolgter Bypassoperation, die 100 mg ASS in der Dauermedikation einnahmen (17).

Im Rahmen einer prospektiven Observationsstudie wurden 72 Patienten mit angiographisch gesicherter koronarer Herzerkrankung ohne Bypassoperation eingeschlossen, wobei die Hälfte der Patienten nur ASS und die andere Hälfte ASS in Kombination mit Metamizol eingenommen hatte (18). Als primärer Endpunkt wurde das Auftreten eines Myokardinfarktes, eines Schlaganfalls bzw. Sterblichkeit erfasst. Dabei stellte sich heraus, dass über einen Studienzeitraum von fünf Jahren die Mortalität in der Kombinationsgruppe dreifach so hoch war im Vergleich zur alleinigen ASS-Gruppe (Odds Ratio (OR): 2,8;  $p = 0,0049$ ). Das Risiko für ein ischämisches Ereignis (Myokardinfarkt oder Schlaganfall) war sogar vierfach höher, wenn Patienten ASS zusammen mit Metamizol einnahmen (OR: 4;  $p = 0,03$ ). Die Autoren wiesen aber darauf hin, dass dies erst initiale Ergebnisse seien, die in größeren Studien bestätigt werden müssten. Auch auf die klinische Erholung nach einem erfolgten Schlaganfall kann die kombinierte Einnahme von ASS und Metamizol Einfluss nehmen. Dannenberg und Kollegen zeigten im Rahmen einer prospektiven Observationsstudie an 41 Patienten, dass Patienten nach Einnahme von ASS und Metamizol eine reduziertere Plättchenhemmung haben und ein signifikant schlechteres neurologisches Outcome drei Monate nach dem Schlaganfall aufweisen (gemessen anhand der modifizierten Rankin-Skala, mRS: 0 = keine Symptome, 6 = Tod infolge Apoplex) (19).

Aus diesen Daten stellt sich aber natürlich die Frage, welche Möglichkeiten es gibt, um eine Beeinträchtigung der ASS-induzierten Plättchenhemmung infolge einer kombinierten Einnahme von ASS und Metamizol zu verhindern. Eine aktuelle klinische Observationsstudie bei 72 Patienten mit KHK und einer Medikation mit ASS zeigte, dass die Reihenfolge (Metamizol vor ASS-Einnahme), die Dauer zwischen den Medikamenteneinnahmen (ASS-Einnahme weniger als 30 min vor der Metamizol-Einnahme), der Applikationsweg (intravenös statt oral) und die Dosis von Metamizol (3 g vs. 1 g Metamizol pro Tag) zu einer verminderten ASS-Wirkung führen könnten (20). Wie oben in der Probandenstudie erwähnt, könnten der Einnahmezeitpunkt, die Reihenfolge und die Dosis wichtig sein (11;15). Dies wurde auch kürzlich im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie an 43 Patienten nach einer Operation mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine bestätigt (21). Patienten in der Experimentalgruppe erhielten nach einer erfolgten Aorto-Koronar-Venen-Bypass(ACVB)-Operation zunächst eine initiale Dosis von 300 mg ASS und anschließend nach frühestens drei Stunden Opioide in Kombination mit 1,25 g Metamizol (verteilt über drei Tagesdosen für insgesamt sechs Tage). Die Kontrollgruppe erhielt lediglich Opioide. In den folgenden Tagen erhielten alle Patienten 150 mg ASS pro Tag.

Die erfolgten Thrombozytenaggregationstests zeigte keine signifikanten Unterschiede. Deshalb schlussfolgerten die Autoren, dass ein Einsatz von Metamizol bei Patienten mit ACVB-Operation nach einer erfolgten Loading Dose von ASS mit einem entsprechenden Zeitabstand (zwischen ASS und Metamizol) sicher sei. Allerdings ist die Studie aufgrund der geringen Teilnehmerzahl limitiert und diese Ergebnisse sollten in größeren Untersuchungen repliziert werden.

Um die Relevanz der Thrombozytenaggregationshemmung und der Interaktion ASS und Metamizol bei kurzzeitiger Gabe z. B. perioperativ abschätzen zu können, sollten zwei große Kohortenstudien zum ASS berücksichtigt werden. In großen randomisierten multizentrischen internationalen Studien wurde nämlich klar gezeigt, dass eine präoperative ASS-Einnahme vor einer geplanten ACVB-Operation bzw. auch bei nichtkardiologischen Eingriffen keinen Einfluss auf die Mortalität bzw. für das Risiko für Myokardinfarkte hat (22-24). Dies verdeutlicht nochmals die Notwendigkeit der korrekten Indikationsstellung der Therapie mit ASS bzw. Metamizol einerseits bzw. mutmaßlich einen unterschiedlichen Umgang mit dieser Interaktion in der akuten perioperativen bzw. chronischen Schmerztherapie andererseits.

### Fazit für die Praxis

- *In vitro* und *in vivo* beeinträchtigt die kombinierte Einnahme von ASS und Metamizol die ASS-induzierte Thrombozytenaggregationshemmung, wie dies in mehreren Studien aus dem Umkreis einer Arbeitsgruppe nachgewiesen wurde. Vor weitergehenden Empfehlungen sollten die Ergebnisse in weiteren Gerinnungstests repliziert sowie der molekulare Mechanismus geklärt werden.
- Initiale Daten an kleineren Patientenkollektiven machen deutlich, dass dies auch klinisch im Sinne eines höheren Risikos für Mortalität, Myokardinfarkte und Schlaganfälle bei vaskulär vorerkrankten Patienten mit chronischen Schmerzen und einer Einnahme vom Metamizol relevant sein könnte. Bis dahin sollte aus Sicherheitsgründen bei Patienten, die eine strikt indizierte Einnahme von ASS zur Thrombozytenaggregationshemmung aufweisen, die Indikation zu einer Behandlung mit Metamizol sehr genau gestellt und die Dosis sowie die Einnahmedauer so gering wie möglich gewählt werden.
- Für die Akutschmerztherapie (u. a. postoperative Schmerztherapie) könnte diese Interaktion weniger relevant sein, da die präoperative ASS-Einnahme nach kardiochirurgischen als auch nicht kardiochirurgischen Eingriffen nicht zu einer geringeren Mortalität bzw. geringeren Zahl an Myokardinfarkte führte. Somit sollte die Interaktion von ASS und Metamizol, welches perioperativ für einen kurzen Zeitraum verabreicht wird, nicht unbedingt für ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bzw. eine erhöhte Mortalität verantwortlich sein.
- Es hat sich gezeigt, dass bei einer zeitversetzten Einnahme (zuerst ASS, dann nach 30 min Metamizol), einer erhöhten Dosis von ASS (500 mg), einer geringeren Dosis von Metamizol (< 3 g pro Tag), einer oralen statt intravenösen Einnahme die Thrombozytenaggregationshemmung durch ASS weitestgehend erhalten bleibt. Inwieweit dies auch im längerfristigen Verlauf anhält, ist aktuell nicht klar.

- Limitiert sind diese Schlussfolgerungen durch die aktuell geringen Datensätze, sodass die Ergebnisse in größeren kontrollierten Studien repliziert werden müssen. Weiterhin einschränkend ist zu bemerken, dass Validierungen aus anderen Arbeitsgruppen bisher fehlen. Allerdings ist Metamizol in vielen Ländern nicht zugelassen, sodass das globale Forschungsinteresse in diesem Bereich in der Zukunft nicht groß sein wird.

## Literatur

- Ouellet M, Riendeau D, Percival, MD: A high level of cyclooxygenase-2 inhibitor selectivity is associated with a reduced interference of platelet cyclooxygenase-1 inactivation by aspirin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 14583-14588.
- Hohlfeld T, Zimmermann N, Weber AA et al.: Pyrazolone analgesics prevent the antiplatelet effect of aspirin and preserve human platelet thromboxane synthesis. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 166-173.
- Pierre SC, Schmidt, R, Brenneis C et al.: Inhibition of cyclooxygenases by dipyron. *Br J Pharmacol* 2007; 151: 494-503.
- Nassini R, Fusi, C, Materazzi, S et al.: The TRPA1 channel mediates the analgesic action of dipyron and pyrazolone derivatives. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 3397-3411.
- Crunfli F, Vilela, FC, Giusti-Paiva, A: Cannabinoid CB1 receptors mediate the effects of dipyron. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2015; 42: 246-255.
- Lampl, C, Likar, R: [Metamizole (dipyron): mode of action, drug-drug interactions, and risk of agranulocytosis]. *Schmerz* 2014; 28: 584-590.
- Hinz B, Cheremina, O, Bachmakov, J et al.: Dipyron elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. *FASEB J* 2007; 21: 2343-2351.
- Elmas P, Ulugol A: Involvement of cannabinoid CB1 receptors in the antinociceptive effect of dipyron. *J Neural Transm (Vienna)* 2013; 120: 1533-1538.
- Silva LC, Romero TR, Guzzo LS, Duarte ID: Participation of cannabinoid receptors in peripheral nociception induced by some NSAIDs. *Braz J Med Biol Res* 2012; 45: 1240-1243.
- Saxena A, Balaramnavar VM, Hohlfeld T, Saxena AK: Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets. *Eur J Pharmacol* 2013; 721: 215-224.
- Polzin A, Hohlfeld T, Kelm M, Zeus T: Impairment of aspirin antiplatelet effects by non-opioid analgesic medication. *World J Cardiol* 2015; 7: 383-391.
- Li X, Fries S, Li R et al.: Differential impairment of aspirin-dependent platelet cyclooxygenase acetylation by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 16830-16835.
- Papp J, Sandor B, Vamos Z et al.: Antiplatelet effect of acetylsalicylic acid, metamizole and their combination - in vitro and in vivo comparisons. *Clin Hemorheol Microcirc* 2014; 56: 1-12.
- Polzin A, Richter S, Schror K et al.: Prevention of dipyron (metamizole) induced inhibition of aspirin antiplatelet effects. *Thromb Haemost* 2015; 114: 87-95.
- Hohlfeld T, Saxena A, Schror K: High on treatment platelet reactivity against aspirin by non-steroidal anti-inflammatory drugs – pharmacological mechanisms and clinical relevance. *Thromb Haemost*; 2013; 109: 825-833.
- Schmitz A, Romann L, Kienbaum P et al.: Dipyron (metamizole) markedly interferes with platelet inhibition by aspirin in patients with acute and chronic pain: A case-control study. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34: 288-296.
- Hartinger J, Novotny R, Bilkova J et al.: Role of dipyron in the high development of on-treatment platelet reactivity in acetylsalicylic acid treated patients undergoing peripheral artery revascularization. *Med Princ Pract* 2018; 27: 356-361.
- Achilles A, Mohring A, Dannenberg L et al.: Analgesic medication with dipyron in patients with coronary artery disease: Relation to MACCE. *Int J Cardiol* 2017; 236: 76-81.
- Dannenberg L, Erschoff V, Bonner F et al.: Dipyron co-medication in aspirin treated stroke patients impairs outcome. *Vascul Pharmacol* 2016; 87: 66-69.
- Dannenberg L, Petzold T, Achilles A et al.: Dose reduction, oral application, and order of intake to preserve aspirin antiplatelet effects in dipyron co-medicated chronic artery disease patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; Epub ahead of print.
- Wilczynski M, Wybraniec MT, Sanak M et al.: (2018). Metamizole and platelet inhibition by aspirin following on-pump coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018; 32: 178-186.
- Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI et al.: Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2014; 370: 1494-1503.
- Myles PS, Smith JA, Forbes A et al.: Stopping vs. Continuing Aspirin before Coronary Artery Surgery. *N Engl J Med* 2016; 374: 728-737.
- Myles PS, Smith JA, Painter T: Aspirin before Coronary Artery Surgery. *N Engl J Med* 2016; 375: 91-92.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

PD Dr. med. Alexander Schnabel, Münster  
alexander\_schnabel@gmx.de

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

## S3-Leitlinie Neuroborreliose veröffentlicht

German S3 guideline for neurological manifestations of Lyme Disease published

### Zusammenfassung

Im April 2018 wurde die S3-Leitlinie Neuroborreliose veröffentlicht. Es bestätigte sich die Therapiedauer von 14 Tagen bei früher und 14–21 Tagen bei später Neuroborreliose. Doxycyclin oral ist Mittel der Wahl, sodass auch bei Neuroborreliose keine i.v. Medikation und keine Kombinationsbehandlungen notwendig sind. Vermeintlich oder tatsächlich persistierende unspezifische bzw. untypische Symptome nach behandelter Neuroborreliose können auf unterschiedlichen Phänomenen beruhen und sollten nicht antibiotisch behandelt werden.

Freitag, M.

### Abstract

In April 2018, the German S3 guideline for neurological manifestations of Lyme Disease was published. 14 days of therapy for early and 14–21 days for late neuroborreliosis was confirmed. Doxycycline is drug of choice, thus there is no indication for i.v. antibiotics or combination therapy. Persisting unspecific or atypical symptoms after neuroborreliosis can have several causes and should not be treated with further antibiotic regimens.

Unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) wurde im April 2018 die S3-Leitlinie Neuroborreliose veröffentlicht (1). Die aus 25 Vertretern von Medizinischen Fachgesellschaften, des Robert Koch-Instituts, der Deutschen Borreliose Gesellschaft und Patientenorganisationen bestehende Leitliniengruppe hatte unter Moderation der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) über drei Jahre an der Leitlinie gearbeitet.

Wesentliche Aussagen der neuen Leitlinie sind:

- Es gibt keine wissenschaftliche Grundlage, im Regelfall von der bislang empfohlenen Therapiedauer von 14 Tagen bei früher Neuroborreliose und 14–21 Tagen bei später Neuroborreliose abzuweichen.
- Doxycyclin ist bei der frühen Neuroborreliose gegenüber Betalaktamantibiotika (Penicillin G, Ceftriaxon und Cefotaxim) im Hinblick auf die Rückbildung der neurologischen Symptomatik bei gleicher Verträglichkeit gleich gut wirksam.
- Antibiotika-Kombinationsbehandlungen werden nicht empfohlen, da dazu keine validen auswertbaren Studiendaten vorliegen.
- Vermeintlich oder tatsächlich persistierende unspezifische bzw. untypische Symptome nach Neuroborreliose beruhen zum erheblichen Teil auf Studienartefakten infolge unscharfer Falldefinitionen.

Diese Kernaussagen beruhen u. a. auf zwei systematischen Reviews, die ebenfalls im Rahmen der Leitlinienentwicklung entstanden sind (2;3).

Außerdem werden von den Autoren folgende Empfehlungen hervorgehoben:

- Die serologische Diagnostik soll nur bei ausreichendem klinischem Verdacht angefordert werden. Die klinische Verdachtsdiagnose einer Neuroborreliose (Hirnnervenausfälle, Meningitis/Meningoradikulitis, Enzephalomyelitis) lässt sich durch den Nachweis ent-

zündlicher Liquorveränderungen in Verbindung mit einer borrelienspezifischen intrathekalen Antikörpersynthese bestätigen.

- Der Therapieerfolg soll anhand der klinischen Symptomatik beurteilt werden (und nicht etwa durch wiederholte serologische Untersuchungen).

Eine frühe Neuroborreliose tritt am häufigsten als Garin-Bujadoux-Bannwarth-Syndrom (Meningoradikuloneuritis) auf. Im Mittel 4–6 Wochen (maximal 1–18) nach dem Zeckenstich bzw. nach dem Erythema migrans können dann segmentale Schmerzen auftreten, die nachts verstärkt sind und deren Lokalisation wechseln kann. Anfangs sind die Schmerzen oft in der Extremität lokalisiert, in der vorher der Zeckenstich oder das Erythema migrans beobachtet wurde. Die Schmerzen werden als brennend, bohrend, beißend oder reißend beschrieben und sprechen nur gering auf herkömmliche Analgetika an. Ein Maximum wird oft innerhalb weniger Stunden oder Tage erreicht. Anschließend können sich neurologische Ausfälle ausbilden, Paresen häufiger als Sensibilitätsstörungen, insbesondere Ausfälle des N. facialis. Insbesondere bei Kindern sollte auch bei Auftreten einer Meningitis an eine Neuroborreliose gedacht werden. Für weitere Ausführungen wird auf die Leitlinie verwiesen (1).

#### **Untypische und/oder persistierende Symptome**

Vor zwei Jahren hatte eine niederländische Arbeitsgruppe in einer randomisierten klinischen Studie nochmals gezeigt, dass eine längerfristige Antibiotikatherapie bei Patienten mit persistierenden Symptomen, die einer Lyme-Borreliose zugeschrieben wurden, keine signifikante Verbesserung gegenüber Placebo bringt (4).

Das Phänomen „Chronische Lyme-Borreliose“ wurde 2007 in einer viel beachteten Übersichtsarbeit von Feder et al. im New England Journal of Medicine ausführlich beschrieben (5). Auch zehn Jahre später werden allerdings immer noch unspezifische Symptome wie Fatigue, muskuloskeletale Schmerzen und subjektive neurokognitive Einschränkungen allzu häufig der Borreliose zugeschrieben (6). Wichtig ist in diesem Zusammenhang die Erkenntnis, dass mit zunehmendem Lebensalter Borrelien-Antikörper immer häufiger nachweisbar sind, bei gesunden Erwachsenen in der Größenordnung von 10–20 %, dies als Zeichen einer erfolgreichen Immunantwort nach Kontakt mit den Erregern bei Zeckenstichen (7).

In Anbetracht der nach wie vor verbreiteten „falschen und irreführenden Informationen“ zur Borreliose (8) sowie der Angebote von „unorthodoxen alternativen Therapien“ (u. a. Sauerstoffbehandlung, Bestrahlungsmethoden, Urintherapie, Einläufe, Nahrungsergänzungsmittel und sogar Stammzelltransplantation) zur Behandlung von Symptomen, die mit der Borreliose in Verbindung gebracht werden (9), sind randomisierte Studien, systematische Übersichtsarbeiten und klinische Leitlinien in diesem Kontext umso mehr zu begrüßen.

Zu den kutanen Manifestationen der Lyme-Borreliose wurde bereits vor zwei Jahren eine S2k-Leitlinie veröffentlicht (10). Beim typischen Erythema migrans (Entwicklung erst nach einigen Tagen, Durchmesser > 5 cm) ist keine Serologie notwendig, auch keine serologische Verlaufskontrolle. Die Serologie besteht aus einem zweistufigen Verfahren (ELISA-

Test, nur bei positivem Resultat ein Western-Blot zum Nachweis spezifischer Banden). Therapie der Wahl ist Doxycyclin 200 mg täglich für 10–14 Tage, bei Kindern bis zum achten Lebensjahr wird Amoxicillin (50 mg/kg Körpergewicht) empfohlen, ebenso in Schwangerschaft und Stillzeit (3 x 500–1.000 mg). Die einzige Indikation, bei der länger als zwei Wochen therapiert werden sollte, ist die Lyme-Arthritis (dann für 28 Tage).

Die nächste Herausforderung für die Leitliniengruppe ist das zur Komplettierung des Krankheitsbildes Borreliose noch verbleibende Modul „Lyme-Arthritis, Lyme-Karditis und andere seltene Manifestationen“.

## Fazit für die Praxis

Die verfügbaren AWMF-Leitlinien zur Lyme-Borreliose tragen zur evidenzbasierten Behandlung bei, insbesondere auch zur Vermeidung von unnötiger Diagnostik und Therapie.

### Literatur

- 1 Rauer S., Kastenbauer S. et al.: Neuroborreliose: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-071.html> (letzter Zugriff: 12. Juni 2018). In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien). S3-Leitlinie, AWMF-Register Nr. 030/071; April 2018.
- 2 Dersch R, Freitag MH, Schmidt S, et al. Efficacy and safety of pharmacological treatments for acute Lyme neuroborreliosis - a systematic review. *Eur J Neurol* 2015; 22: 1249-1259.
- 3 Dersch R, Sommer H, Rauer S, Meerpohl JJ. Prevalence and spectrum of residual symptoms in Lyme neuroborreliosis after pharmacological treatment: a systematic review. *J Neurol* 2016; 263: 17-24.
- 4 Berende A, ter Hofstede HJM, Vos FJ, et al. Randomized trial of longer-term therapy for symptoms attributed to Lyme disease. *N Engl J Med* 2016; 374: 1209-1220.
- 5 Feder HM, Johnson BJB, O'Connell S, et al. The Ad Hoc International Lyme Disease Group. A Critical Appraisal of „Chronic Lyme Disease“. *N Engl J Med* 2007; 357: 1422-1430.
- 6 Melia MT, Auwaerter PG. Time for a different approach to Lyme disease and long-term symptoms. *New Engl J Med* 2016; 374: 1277-1278.
- 7 Wilking H, Fingerle V, Klier C, et al. Antibodies against *Borrelia burgdorferi* sensu lato among Adults, Germany, 2008-2011. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 107-110.
- 8 Shapiro ED, Baker PJ, Wormser GP. False and misleading information about Lyme disease. *Am J Med* 2017; 130: 771-772.
- 9 Lantos PM, Shapiro ED, Auwaerter PG, et al. Unorthodox alternative therapies marketed to treat Lyme disease. *Clin Inf Dis* 2015; 60: 1776-1782.
- 10 Deutsche Gesellschaft für Dermatologie: Kutane Lyme-Borreliose: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-044.html> (letzter Zugriff: 12. Juni 2018). S2k-Leitlinie, AWMF-Register Nr. 013/044; März 2016.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. Michael Freitag, Oldenburg  
michael.freitag@uni-oldenburg.de

Dieser Artikel wurde am 12. September 2018 vorab online veröffentlicht.

# Warum Antidepressiva-Studien scheitern: Zunehmender Placeboeffekt oder abnehmende Wirksamkeit?

Why antidepressant studies fail: increasing placebo effect or decreasing efficacy?

## Zusammenfassung

In ungefähr jeder zweiten klinischen Studie schneiden Antidepressiva nicht signifikant besser ab als Placebo. Antidepressiva-Befürworter führen als Begründung hierfür Analysen an, die eine Zunahme der Placeboresponse in den letzten Jahrzehnten zeigen. Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit kommt aber zu dem Ergebnis, dass die Placeboresponse seit 1991 nicht angestiegen ist. Die scheinbare Zunahme ist auf Veränderungen in der Studiendurchführung, wie längere Studiendauern, zurückzuführen. Das häufigere Scheitern von Studien hängt möglicherweise auch damit zusammen, dass früher überwiegend trizyklische Antidepressiva untersucht wurden, heute hingegen selektive Antidepressiva.

Baier, A.  
Bschor, T.

## Abstract

Every second clinical study shows no better performance of antidepressants than placebo. Supporters of antidepressants state that analyses show an augmentation of placebo response in the last decades. But an actual review now shows constant placebo response rates since 1991. The seeming increase is caused by alteration of the design of the studies, especially longer duration of the observation period. Another possible explanation of this failure of newer studies might be that earlier studies have been done predominantly with tricyclic antidepressants whereas nowadays selective antidepressants are investigated.

Die Verschreibung von Antidepressiva hat sich in den letzten 20 Jahren in Deutschland verfünffacht (1). In den USA werden sie von 11 % der Bevölkerung regelmäßig eingenommen (2).

Dies scheint für eine überzeugende Wirksamkeit zu sprechen. Und auf den ersten Blick scheint auch die Studienlage dies zu bestätigen: Betrachtet man ausschließlich die publizierten Studien, so konnten 94 % der in den USA zwischen 1987 und 2004 registrierten Studien eine Überlegenheit der Antidepressiva gegenüber Placebokontrollen zeigen. Bezieht man allerdings die unpublizierten Studien mit ein, so sinkt dieser Anteil auf gerade einmal 51 % (3).

Wie begründen Antidepressiva-Befürworter die fehlende antidepressive Überlegenheit? Ein sehr häufig angeführtes Argument lautet: „Es gibt deutliche Hinweise dafür, dass die Placeboresponse in diesen Studien über die letzten Jahrzehnte zugenommen und damit die Wahrscheinlichkeit, einen Unterschied zwischen Placebo und Verum zu finden, abgenommen hat.“ (4). Nicht die Antidepressiva sind also schwach wirksam, sondern die Placebos werden immer besser, sodass eine antidepressive Überlegenheit der Medikamente nur schwer zu demonstrieren ist?

Tatsächlich wurde in mehreren Studien eine hohe positive Korrelation zwischen der Jahreszahl der Publikation und der Placeboresponse-Rate gefunden (5;6) (Abbildung 1).

Für dieses auf den ersten Blick irritierende Ergebnis wurden verschiedene Gründe vermutet. So hat die Anzahl der Untersuchungen und Kontakte, Interviews, Kontrolluntersu-

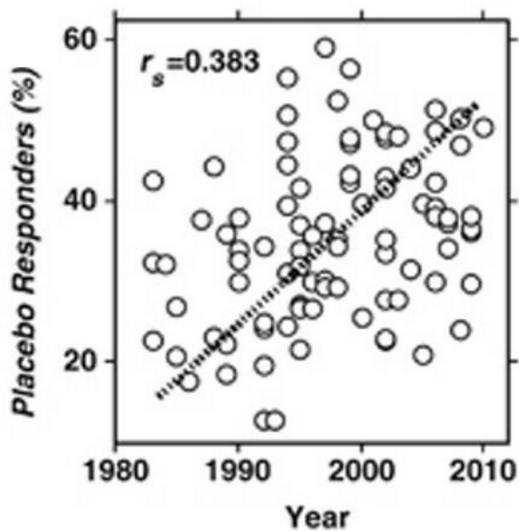


Abbildung 1: Anstieg der Placeboresponse-Rate von 10 % auf 50 % zwischen 1980 und 2010 (6)

chungen und Fragebögen in klinischen Studien über die Jahre kontinuierlich zugenommen. Der gestiegene Aufwand bedeutet für die Patienten ein höheres Maß an Zuwendung und Aufmerksamkeit, was sich positiv auf die Besserung der depressiven Symptomatik auswirken könnte, auch in den Placebogruppen. Ferner wurde diskutiert, dass die moderne, ätiologiefreie und rein deskriptive Diagnostik der Depression nach ICD-10, DSM-IV oder DSM-5 zu einem zunehmenden Einschluss von Patienten mit leichten oder fraglichen Depressionen führt, die nach den älteren Kriterien gar keine medikamentös geeigneten Fälle waren.

2016 veröffentlichten Furukawa et al. (7) ein systematisches Review in *Lancet Psychiatry*, um diesen vermeintlichen Zusammenhang zwischen Placeboresponse-Rate und Publikationsjahr zu prüfen, indem sie verschiedene Patienten- und Studiencharakteristika in die Analyse mit einbezogen. Sie schlossen 252 sowohl publizierte als auch unpublizierte Studien ein, in denen Antidepressiva gegen Placebokontrollen getestet wurden. Zentrales Ergebnis ihrer Studie ist, dass nicht das Publikationsjahr den entscheidenden Einfluss auf die Placeboresponse-Rate hat, sondern Faktoren wie die Studiendauer und die Anzahl der beteiligten Studienzentren: Studien mit längerer Studiendauer und vielen beteiligten Studienzentren konnten im Schnitt größere Placeboeffekte messen. Zugleich nahmen Studiendauer und Anzahl der Studienzentren im Laufe der Jahre immer weiter zu. Bezieht man diese Faktoren also in die statistische Analyse mit ein, liegen die durchschnittlichen Placeboresponse-Raten seit 1991 durchgehend im Bereich von 35–40 % (7) (Abbildung 2).

Die hohe Zahl der gescheiterten Antidepressiva-Studien gründet also nicht auf einem wachsenden Placeboeffekt, wie manche Pharmainteressenten es nahelegen möchten, sondern spricht eher für eine niedrige Wirksamkeit der getesteten antidepressiven Medikamente.

Eine weitere, kürzlich erschienene systematische Analyse von insgesamt 85 kontrollierten klinischen Studien mit über 23.000 Patienten kam ohne Korrektur für Studiendauer und ähnliche Parameter erneut zu dem Ergebnis einer Zunahme der Placebo-Wirksamkeit seit 1987 (8). Die Antidepressiva-Wirksamkeit stieg jedoch in gleichem Umfang an, sodass

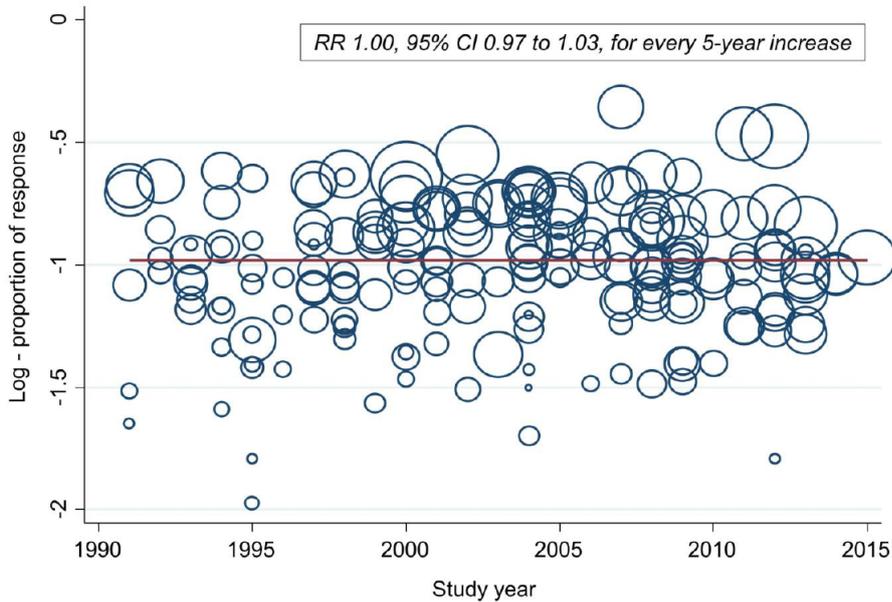


Abbildung 2: Log-proportionale Metaregression der Placebo-Response seit 1991: Das Relative Risiko (RR) für jeden Fünf-Jahres-Anstieg liegt im nichtsignifikanten Bereich (7).

die Differenz zwischen Antidepressiva und Placebo (ausgedrückt als Effektstärke) konstant blieb (Abbildung 3). Auch nach dieser Analyse kann das häufigere Scheitern der Studien nicht auf die Veränderung der Placeboresponse zurückgeführt werden. Vielmehr stützt die Untersuchung die Annahme, dass die Veränderungen in der Studiendurchführung die eigentliche Ursache der steigenden Ansprechraten sind, die sich dementsprechend in allen Studienarmen auswirken.

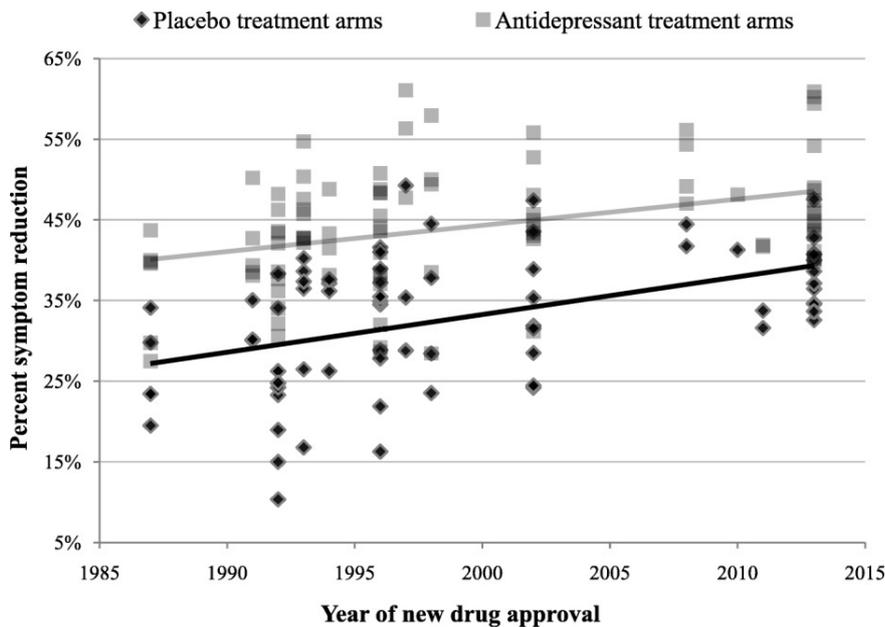


Abbildung 3: Ausmaß der Symptomreduktion in 85 klinischen Studien in Abhängigkeit vom Jahr der Zulassung: keine signifikante Veränderung in der Differenz zwischen Antidepressiva- und Placebo-Wirksamkeit (8)

Eine mögliche Erklärung, warum die Antidepressiva in neueren Studien häufig keine Überlegenheit gegenüber Placebo mehr zeigen, kann die Art der getesteten Substanzen liefern: Während in den 1970er und 80er Jahren vor allem der Effekt der trizyklischen Antidepressiva (TZA), beispielsweise Amitriptylin, geprüft wurde, werden in den neueren Studien unter anderem Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) untersucht. In einer großen Metaanalyse aus dem Jahr 2012 (über 10.000 eingeschlossene Patienten) zeigte Amitriptylin eine größere Wirksamkeit als SSRI, und bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten waren generell TZA effektiver als SSRI (9). Auch in einer gerade publizierten Netzwerk-Metaanalyse mit über 116.000 Patienten lag Amitriptylin mit Blick auf die Wirksamkeit unter den 21 untersuchten Antidepressiva auf Platz 1 (10).

### Fazit für die Praxis

Wir brauchen innovative neue antidepressive Substanzen, die eine zuverlässige Überlegenheit gegenüber Placebokontrollen zeigen (11). Bis dahin sollte die ge-

ringe Wirksamkeit der Antidepressiva klar benannt und nicht mit anderen vermeintlichen Einflussgrößen verschleiert werden.

#### Literatur

- 1 Bschor T, Kilarski LL: Are antidepressants effective? A debate on their efficacy for the treatment of major depression in adults. *Expert Rev Neurother* 2016; 16: 367-374.
- 2 Pratt LA et al.: Antidepressant use in persons aged 12 and over: United States, 2005-2008. *NCHS Data Brief* 2011; 1-8.
- 3 Turner EH et al.: Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008; 358: 252-260.
- 4 Volz HP: Hat die Psychopharmakotherapie noch eine Zukunft? 2013. *DNP – Der Neurologe und Psychiater* 2013; 14: 3-4.
- 5 Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M: Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA* 2002; 287: 1840-1847.
- 6 Undurraga J, Baldessarini RJ: Randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for acute major depression: thirty-year meta-analytic review. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 851-864.
- 7 Furukawa TA et al.: Placebo response rates in antidepressant trials: a systematic review of published and unpublished double-blind randomised controlled studies. *Lancet Psychiatry* 2016; 3: 1059-1066.
- 8 Khan A, Fahl Mar K, Faucett J, Khan Schilling S, Brown WA: Has the rising placebo response impacted antidepressant clinical trial outcome? Data from the US Food and Drug Administration 1987-2013. *World Psychiatry* 2017; 16: 181-192.
- 9 Anderson IM: Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000; 58: 19-36.
- 10 Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al.: Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018; 391: 1357-1366.
- 11 Bschor T: 66 Jahre moderne Psychopharmakotherapie. Das Gründerjahrzehnt und der heutige (Still-)Stand. *Nervenheilkunde* 2015; 9: 710-714.

#### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

Alicia Baier, Berlin  
alicia.baier@charite.de

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

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

# Hyperkaliämie im Praxisalltag

## Hyperkalemia in clinical practice

### Zusammenfassung

Der Artikel fasst Diagnostik und Therapie akuter und chronischer Hyperkaliämien zusammen und nimmt auch Stellung zu neuen Therapieoptionen.

Zieschang, S.

### Abstract

This article summarises diagnostics and therapy of acute and chronic hyperkalemia under consideration of new treatment options.

Die Hyperkaliämie ist mit einer Inzidenz von 2–3 % in der Normalbevölkerung eine der häufigsten Elektrolytstörungen im klinischen Alltag. Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung liegt die Inzidenz sogar zwischen 40–50 % (1). Der niedergelassene Arzt spielt insbesondere beim Management der chronischen Hyperkaliämie von polymedizierten Patienten eine Schlüsselrolle. Die häufige Koinzidenz von chronischer Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus sowie ihrer Therapien begünstigen das Entstehen einer Hyperkaliämie. Es stellt sich die Frage: Eventuell wichtige Medikamente absetzen oder eine Arzneimittelnebenwirkung mit einem weiteren Medikament behandeln?

Meist ist eine Hyperkaliämie asymptomatisch. Gelegentlich finden sich **unspezifische Symptome** wie Übelkeit und Diarrhoe, Muskelschwäche bis hin zur Parese, Parästhesien und Palpitationen. Der Kaliumspiegel wird klassischerweise folgendermaßen eingeteilt: milde Hyperkaliämie 5,0–5,4 mmol/l, mittelschwere Hyperkaliämie 5,5–5,9 mmol/l, schwere Hyperkaliämie 6,0–6,4 mmol/l und lebensbedrohliche Hyperkaliämie > 6,5 mmol/l (2).

Die weitaus häufigste **Fehlmesung** einer Hyperkaliämie resultiert aus zu langem venösen Stau bei der Blutentnahme zum Beispiel bei schwierigen Venenverhältnissen. Daher empfiehlt sich bei unerwarteter Hyperkaliämie eine Kontrollentnahme, um zu entscheiden, ob eine wirkliche Hyperkaliämie oder nur eine Pseudohyperkaliämie vorliegt. Einige Labore geben an, ob das zugesendete Material hämolytisch war, man sollte dies in jedem Fall nachkontrollieren, z. B. an einem Ionometer im Vollblut ohne vorherige Zentrifugation (3).

Oft entsteht eine Hyperkaliämie durch die Kombination eines klinischen Risikofaktors mit einem oder mehreren kaliumerhöhenden Medikamenten. **Medikamente**, die das Entstehen einer Hyperkaliämie begünstigen, sind in Tabelle 2 aufgeführt.

ACE-Hemmer sind beispielsweise für 10–38 % der Hyperkaliämien bei hospitalisierten Patienten (mit-)verantwortlich (5).

### Akute Hyperkaliämie

Je nach Begleiterkrankungen, Schnelligkeit des Auftretens und Höhe ist das Serumkalium unterschiedlich relevant. **EKG-Veränderungen** sind sehr variabel und können sowohl bei geringer Hyperkaliämie schon auftreten, als auch bei schwerer Erhöhung ausbleiben (2). Typische EKG-Veränderungen sind eine zeltförmig erhöhte T-Welle, eine reduzierte Höhe der P-Welle, ein verlängertes P-R-Intervall sowie eine QRS-Verbreiterung (siehe Abbildung 1). Bei sehr schweren Fällen tritt ein „Sinusmuster“ auf. Aufgrund der schlechten Korre-

Tabelle 1: Ursachen der Hyperkaliämie (nach (4))

|  |
|--|
| <b>Kaliumaustritt aus der Zelle</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ metabolische Azidose</li> <li>■ erhöhte Osmolalität</li> <li>■ Insulinmangel</li> <li>■ alpha-adrenerge Stimulation</li> <li>■ Betablocker</li> <li>■ Zellschaden (Tumorlyse, Hämolyse, Rhabdomyolyse)</li> </ul> |
| <b>Exzessive Zufuhr (meist in Kombination mit verminderter Ausscheidung)</b>   |
| <b>Verminderte renale Ausscheidung</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ oligurisches Nierenversagen</li> <li>■ Mineralocorticoidmangel bzw. medikamentöse Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)</li> </ul>   |

Tabelle 2: Medikamente mit potenziell kaliumerhöhender Wirkung (nach (2))

|   |
|---|
| <b>Durch Kaliumaustritt aus den Zellen</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Betablocker</li> <li>■ Digitalisintoxikation</li> <li>■ i.v. Gabe von kationischen Aminosäuren (z. B. in parenteraler Ernährungslösung)</li> <li>■ Mannitol</li> <li>■ Suxamethonium (depolarisierendes Muskelrelaxans)</li> </ul> |
| <b>Hemmung der Aldosteronsekretion</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ ACE-Hemmer</li> <li>■ AT1-Antagonisten</li> <li>■ Renininhibitoren</li> <li>■ NSAR und COX-2-Inhibitoren</li> <li>■ Calcineurininhibitoren (CAVE: Nieren- und Herztransplantation)</li> <li>■ Heparin</li> </ul>                   |
| <b>Wirkungsverminderung des Aldosteron</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Aldosteronantagonisten</li> <li>■ kaliumsparende Diuretika</li> <li>■ Trimethoprim, Pentamidin</li> </ul>  |
| <b>Kaliumhaltige Medikamente</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Kochsalzersatz</li> <li>■ Penicillin G</li> <li>■ Blutkonserven</li> </ul>   |

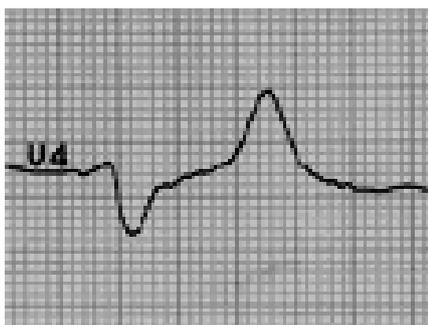


Abbildung 1: Hyperkaliämie EKG mit verbreiterem QRS-Komplex und spitzer T-Welle

Tabelle 3: Konservative Therapiemöglichkeiten der Hyperkaliämie

| Wirkstoff   | Exemplarische Handelsnamen          | Wirkungsweise  | Wirkeintritt und -dauer           | Dosierung und Applikation                               | UAW   | Indikation                            |
|---|-------------------------------------|--|-----------------------------------|---|---|---------------------------------------|
| Calciumgluconat   | –                                   | kardiale Membranstabilisierung   | nach 3 min für 30–60 min          | 30 ml 10 % Lösung über 5 min intravenös                 | Proarrhythmogen (Monitorüberwachung obligat)                                      | akute lebensbedrohliche Hyperkaliämie |
| Insulin und Glukose   | Actrapid®                           | Kaliumshift von extra- nach intrazellulär  | nach 15 min für 2–3 h             | 10 IE Altinsulin + 25 g Glukose (z. B. 125 ml 20 %)     | Hypoglykämie  | akute Kaliumsenkung                   |
| Salbutamol  | –                                   | Kaliumshift von extra- nach intrazellulär  | nach 30 min für 4–6 h             | vernebelt 10–20 mg, auch i.v. möglich (mehr UAW)        | Tachykardie, Tremor, Herzrhythmusstörungen, Blutdruckanstieg                      | akute Kaliumsenkung                   |
| Polystyrolsulfonate   | Resonium®, Sorbisterit®, CPS-Pulver | Bindung von Kalium im Darm im Austausch gegen Natrium oder Kalzium                               | nach > 4 h mit Maximum nach 1–5 d | 3–4 x/d 15 g p.o. und/oder 30 g in 150 ml Wasser rektal | Obstipation, Hypomagnesiämie und Hyperkaliämie (Kalziumsalz), selten Darmnekrosen | chronische Kaliumsenkung              |
| Patiomer  | Veltassa®                           | Bindung von Kalium im Darm im Austausch gegen Kalzium  | nach 7 h mit Maximum nach 48 h    | 8,4–25,2 g/d p.o.                                       | Hypomagnesiämie, Hypokaliämie, Obstipation, Diarrhoe                              | chronische Kaliumsenkung              |
| Natrium-Zirkonium-Zyklosilikat (ZS-9) (noch nicht zugelassen) | –                                   | selektive Bindung von Kalium im Darm durch Imitation von physiologischen K <sup>+</sup> -Kanälen | nach 1 h mit Maximum nach 48 h    | max. 10 g/d p.o.  | auf Placeboniveau?  | akute und chronische Kaliumsenkung    |

lation mit dem Kaliumspiegel eignen sich die Veränderungen jedoch nur sehr wenig zur Risikoeinschätzung. In einer prospektiven Studie fanden sich nur bei 46 % der Patienten mit Kaliumspiegel > 6 mmol/l typische EKG-Veränderungen (6). Sind diese EKG-Veränderungen aber zu sehen, ist dies immer ein Notfall. Außerdem können letale Arrhythmien auch ohne vorherige EKG-Veränderungen auftreten.

Die **Therapie** einer akuten sowie auch schweren möglicherweise lebensbedrohlichen Hyperkaliämie erfordert die akute Einweisung in ein Krankenhaus mit Möglichkeit der Hämodialyse. Dort wird bereits in der Notaufnahme der Kaliumspiegel im Vollblut ohne Zentrifugation nachbestimmt, um sofortige Ergebnisse zu erhalten. Es sollte ein 12-Kanal-EKG sowie die Monitorüberwachung am 3-Kanal-EKG folgen (3). Danach muss die Therapie sofort beginnen.

Treten starke EKG-Veränderungen auf, kann Calciumgluconat i.v. zur Stabilisierung des kardialen Membranpotenzials appliziert werden. Es senkt nicht den Kaliumspiegel. Die

Applikation sollte nur unter Monitorüberwachung auf Grund des proarrhythmogenen Potenzials erfolgen (2).

Die Applikation von Glukose und Insulin, wie auch vernebeltem Salbutamol, führt zu einem KaliumEinstrom in die Zelle. Der Wirkeintritt von Insulin und Glukose zeigt sich etwas früher, hält jedoch kürzer an. Die Kombination beider Therapien ist effektiver als die Monotherapie und führt zu einer durchschnittlichen Senkung um 1,21 mmol/l (3;7). Im Anschluss sollte jedoch die Kaliumelimination aus dem Körper angeregt werden, um dauerhaft das Serumkalium zu senken. Dies ist beispielsweise über die Verstärkung der physiologischen renalen Kaliumausscheidung mittels nichtkaliumsparender Diuretika möglich. Thiazide sind effektiver in der Kaliumelimination (4), bei einer GFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> sollten jedoch Schleifendiuretika verwendet werden. Bei exsikkierten Patienten kombiniert man diese Maßnahme mit der Volumengabe, vorzugsweise 0,9 % NaCl. Im Schock ist diese Therapie nicht mehr wirksam, da der mittlere arterielle Perfusionsdruck der Niere reduziert ist und ein Katecholaminüberschuss herrscht.

Die Gabe von 8,4 % Bikarbonat ist allenfalls bei metabolischer Azidose indiziert, da die Studienlage bezüglich der kaliumsenkenden Wirkung sehr schwach ist (3;7). Eine Übersicht zur konservativen Therapie der Hyperkaliämie zeigt Tabelle 3.

Bei vital gefährdeten Patienten, insbesondere bei Anurie oder schwerer Niereninsuffizienz, ist die notfallmäßige Hämodialyse Therapie der Wahl. Diese ist selbst noch unter Reanimation möglich. In diesem Fall empfiehlt sich nach Einleitung der Therapie eine intensivmedizinische Überwachung.

### Chronische Hyperkaliämie

Das Ziel der Behandlung der chronischen Hyperkaliämie ist die Vermeidung kostenintensiver stationärer Aufnahmen und lebensbedrohlicher Komplikationen wie Arrhythmien oder Asystolie. Außerdem gilt es Rezidive von akuten Hyperkaliämien zu vermeiden. Bei einem sukzessiven langsamen Kaliumanstieg bis auf moderate Höhe ist selten eine akute Intervention nötig. Maßnahmen zur Senkung eines chronisch erhöhten Kaliumspiegels sollten jedoch eingeleitet werden, da der chronisch erhöhte Wert den Sicherheitsabstand zu sehr hohen Kaliumwerten vermindert.

Zu den Grundmaßnahmen in der ambulanten Versorgung gehört zunächst die Ernährungsschulung der Patienten bezüglich kaliumarmer Kost. Allgemein empfiehlt sich eine kaliumarme Kost mit einer Einfuhr < 40 mmol/l. Die Compliance wird deutlich erhöht, wenn der Patient über die möglicherweise lebensbedrohlichen Konsequenzen einer Hyperkaliämie aufgeklärt wird. Diese Maßnahme ist einfach und kosteneffektiv, nimmt jedoch viel Zeit in Anspruch. Trotzdem sollte dieser wichtige Schritt nicht übersprungen werden, da so eventuell Folgemedikationen zur Kaliumsenkung und ihre Nebenwirkungen reduziert werden können. Weiterhin ist die Überprüfung der Medikation entscheidend. Die Kombination mehrerer Medikamente, welche das Serumkalium erhöhen (siehe Tabelle 2), ist insbesondere bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz kritisch zu betrachten. Es gilt den potenziellen Nutzen, zum Beispiel von Aldosteronantagonisten bei Herzinsuffizienz, gegen die Gefahr der potenziellen Nebenwirkung abzuwägen. Insbesondere das Ansetzen von Spironolacton ohne Nachkontrolle der Elektrolyte führt immer

wieder zu bedrohlichen Kaliumerhöhungen. Bei einer GFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> und Neuansetzen eines AT1-Antagonisten, ACE-Hemmers oder Aldosteronantagonisten sollten regelmäßige Kaliumkontrollen, anfangs wöchentlich, erfolgen. Verantwortlich dafür ist in erster Linie der verordnende Arzt.

Gelegentlich werden auch Mineralokortikoide (z. B. Fludrocortison) zur Kaliumsenkung eingesetzt. Eine Wirkung konnte jedoch in Studien nicht nachgewiesen werden (7).

Sehr häufig gegeben werden orale Kaliumbinder wie Polystyrolsulfonate (CPS Pulver). Die Evidenz bezüglich der Wirksamkeit ist jedoch mangelhaft. In der Originalstudie aus dem Jahr 1961 wurden nur 32 Patienten eingeschlossen (8). Nach heutigen Zulassungsstandards wäre diese Studie aufgrund ihrer geringen Patientenzahl ungeeignet. Nach Einzeldosis zeigt sich in einem Cochrane-Review keine Senkung des Kaliums (9). Die kaliumsenkende Wirkung setzt erst nach 1–5 Tagen ein. Außerdem ist nicht nachgewiesen, ob die Kaliumsenkung tatsächlich durch das CPS Pulver oder die abführende Komedikation (früher meist Sorbitol) ausgelöst wird. Weiterhin muss die Arzneimittelsicherheit gewährleistet sein, die bei CPS Pulver als fragwürdig anzusehen ist. Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen gehören Obstipation, Hypomagnesiämie und Hyperkalzämie. Eine sehr seltene, jedoch schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) ist die Darmnekrose, welche mit einer erheblichen Mortalität verbunden ist. Zwischenzeitlich wurde die Theorie favorisiert, dass die Darmnekrose durch den Sorbitolzusatz ausgelöst wird. Deswegen sind andere abführende Mittel, wie zum Beispiel Lactulose, zu bevorzugen, obwohl diese Nebenwirkung auch ohne Sorbitol auftreten kann. Es besteht die Möglichkeit oral oder rektal zu applizieren. Ungeeignet ist die orale Gabe bei Patienten mit Erbrechen oder Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltraktes.

Ein neu zugelassener oraler Kaliumbinder ist Patiomer (Veltassa®). Es ist ein nicht resorbierbares Polymer, welches im Darm Kalium im Austausch gegen Kalzium bindet. Die Wirkung beginnt nach ca. 7 Stunden und erreicht ihr Maximum nach 48 Stunden (10). In der OPAL-HK-Studie mit 237 Patienten mit chronischer Nierenkrankheit (CKD) III und IV, RAAS-Inhibitoren-Therapie und Hyperkaliämie zwischen 5,1–6,5 mmol/l konnte eine durchschnittliche Senkung des Serumkaliums um 1 mmol/l (95 % Konfidenzintervall [CI] 1,07 bis –0,95; p < 0,001) nachgewiesen werden (11). In der AMETHYST-DN-Studie wurden sowohl die optimale Dosis als auch die UAW über 52 Wochen untersucht. Es zeigten sich Hypomagnesiämien bei 8,6 %, Hypokaliämien (< 3,5 mmol/l) bei 5,6 % und Obstipation oder Diarrhoe bei 7–11 % (12). Außerdem besteht Interaktionspotenzial mit Ciprofloxacin, Levothyroxin, Metformin und Quinidin, welche mindestens drei Stunden vor oder nach Patiomer eingenommen werden sollten. Ebenfalls sollte ein vorsichtiger Umgang in Kombination mit Substanzen geringer therapeutischer Breite erfolgen, da zu den meisten keine Untersuchungen zu Interaktionen vorliegen. Nachteilig ist die relativ geringe Patientenzahl der Studien und die bisher fehlende klinische Langzeiterfahrung. Außerdem liegen keine Studien bezüglich klinischer Endpunkte vor, wie kardiovaskuläre Mortalität oder Hospitalisation. Man hofft, durch dieses Medikament mehr RAS-blockierende Substanzen in hoher Dosierung und Aldosteronantagonisten in der Indikation Herzinsuffizienz einsetzen zu können, um dadurch die Prognose dieser Patienten zu verbessern. Gerade dieser Nachweis, also die Verbesserung harter klinischer Endpunkte, ist aber

noch nicht erbracht. Wenn ein Medikament nur mit einem zweiten Medikament gegeben werden kann, um Nebenwirkungen zu mindern (Hyperkaliämie), braucht es dafür gewichtige Argumente, die über die Verbesserung von Laborparametern hinausgehen.

Ein weiteres neues Arzneimittel, das jedoch noch nicht in Deutschland zugelassen ist, ist Natrium-Zirkonium-Zyklosilikat (ZS-9). Es ist ebenfalls ein nicht resorbierbares Polymer, welches Kalium im Darm bindet. Durch Imitation der physiologischen Kaliumkanäle bindet es relativ selektiv Kalium (5). Gegenüber den anderen Kaliumbindern liegt der Vorteil im schnelleren Wirkeintritt sowie den geringen UAW, welche nach bisherigen Studien auf Placeboniveau liegen sollen. In einer doppelblinden placebokontrollierten Studie mit 753 Patienten zeigte sich eine dosisabhängige Kaliumreduktion um 0,7 mmol/l bei der Höchstdosis von 10 g (13).

## Fazit für die Praxis

Der Nutzen kaliumsteigernder Medikamente und eventuelle Nebenwirkungen der kaliumsenkenden Folgemedikation sind im klinischen Alltag abzuwägen. Bei chronischen Hyperkaliämien ist als erstes die Schulung des Patienten über kaliumarme Diät durchzuführen. Bei akuten schweren Hyperkaliämien sollte die sofortige stationäre Einweisung erfolgen. Neue Kaliumsenker

bieten weitere Behandlungsoptionen im Rahmen der akuten und chronischen Hyperkaliämie. Bisher fehlen jedoch Langzeiterfahrungen und Studien mit klinisch wichtigen Endpunkten, die zeigen, dass es Sinn macht, wegen Nebenwirkungen des einen Medikaments ein weiteres zu verabreichen.

## Literatur

- 1 Kovesdy CP: Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 653-662.
- 2 Montford JR, Linas S: How dangerous is hyperkalemia? *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 3155-3165.
- 3 Alfonso A., Soar J, McTier R et al.: Clinical Practice Guidelines: Treatment Of Acute Hyperkalemia In Adults: <https://renal.org/wp-content/uploads/2017/06/hyperkalemia-guideline-1.pdf> (letzter Zugriff: 11. Oktober 2018). UK Renal Association, März 2014.
- 4 Palmer BF, Clegg DJ: Diagnosis and treatment of hyperkalemia. *Cleve Clin J Med* 2017; 84: 934-942.
- 5 Sarwar, CMS, Papadimitriou L, Pitt B et al: Hyperkalemia in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2015; 68: 1575-1589.
- 6 Acker CG, Johnson JP, Palevsky PM, Greenberg A: Hyperkalemia in hospitalized patients: Causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 917-924.
- 7 Elliott, MJ, Ronsley PE, Clase CM et al.: Management of patients with acute hyperkalemia. *CMAJ* 2010; 182: 1631-1635.
- 8 Flinn RB, Merrill JP, Welzant WR: Treatment of the oliguric patient with a new sodium-exchange resin and sorbitol; a preliminary report. *N Engl J Med*. 1961; 264: 111-115.
- 9 Mahoney BA, Smith WA, Lo DS et al.: Emergency interventions for hyperkalaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Issue 2: Cd003235.
- 10 European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Assessment report Veltassa: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/veltassa-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/veltassa-epar-public-assessment-report_en.pdf) (letzter Zugriff: 11. Oktober 2018). EMA/-CHMP/424270/2017; London, 18. Mai 2017.
- 11 Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA et al., OPAL-HK Investigators: Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med* 2015; 372: 211-221.
- 12 Bakris GL, Pitt B, Weir MR et al., AMETHYST-DN Investigators: Effect of patiromer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: the AMETHYST-DN randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 151-161.
- 13 Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT et al.: Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med* 2015; 372: 222-231.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

Sophie Zieschang, Darmstadt  
s.d.zieschang@gmail.com

Dieser Artikel wurde am 12. Oktober 2018 vorab online veröffentlicht.

## Kommentare

# Herstellung von Arzneimitteln in der ärztlichen Praxis: Auslegungshilfe zur Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung nach § 13 (2b) AMG

Manufacture of medicinal products in the physician's practice: guidance for the supervision of the authorisation-free manufacture of medicinal products according to § 13 (2b) Medicinal Products Act

### Zusammenfassung

Ärzte dürfen ohne eine Herstellungserlaubnis Arzneimittel in ihrer Praxis zum Zwecke der persönlichen Anwendung bei einem bestimmten Patienten herstellen. Diese Tätigkeit muss allerdings der zuständigen Überwachungsbehörde angezeigt werden. In diesem Artikel beschreiben wir den rechtlichen Rahmen sowie die Überwachung dieser Tätigkeit aufgrund der aktuell veröffentlichten Auslegungshilfe zur Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung.

### Abstract

Physicians are allowed to manufacture medicinal products in their practice for the purpose of personal application to a particular patient. However, this must be declared to the competent supervisory authority. In this article, we describe the legal framework as well as the supervision of this practice based on the currently published guidance for the supervision of the authorisation-free manufacture of medicinal products.

Dicheva-Radev, S.

Hörsken, R.

Harjung, H.

### Rechtlicher Rahmen

Bis 2009 konnten Ärzte sowie andere zur Ausübung der Heilkunde befugte Personen (Heilpraktiker) Arzneimittel herstellen und persönlich anwenden, soweit dies unter ihrer unmittelbaren fachlichen Verantwortung erfolgte, ohne dass diese Arzneimittelherstellung den Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes (AMG) unterlag. Die 15. Novelle zur Anpassung des AMG hat 2009 diese Rechtslage – nach der Gesetzesbegründung aus Gründen der Arzneimittelsicherheit – maßgeblich geändert (2).

Ärzte und Heilpraktiker bedürfen daher nach aktueller Rechtslage grundsätzlich weiterhin keiner Herstellungserlaubnis, solange sie Arzneimittel zum Zwecke der persönlichen Anwendung bei einem bestimmten Patienten herstellen (§ 13 Abs. 2b AMG). Diese Ausnahme gilt allerdings nicht für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP; u. a. Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika bzw. biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte) und xenogene Arzneimittel (zur Anwendung im oder am Menschen bestimmte Arzneimittel, die lebende tierische Gewebe oder Zellen sind oder enthalten). Auch die Herstellung von Arzneimitteln, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind, ist nicht erlaubnisfrei, es sei denn, es handelt sich nur um eine Rekonstitution (Definition: siehe Kasten „Gesetzlicher Rahmen“).

Die erlaubnisfrei herzustellenden Arzneimittel sind allerdings nach § 67 AMG mit ihrer Bezeichnung und Zusammensetzung durch den herstellenden Arzt bzw. Heilpraktiker der zuständigen Überwachungsbehörde anzuzeigen. Die Überwachung des Verkehrs mit Arz-

## Gesetzlicher Rahmen: Arzneimittel-Gesetz (AMG) (1)

### § 4 Sonstige Begriffsbestimmungen

- (15) **Qualität** ist die Beschaffenheit eines Arzneimittels, die nach Identität, Gehalt, Reinheit, sonstigen chemischen, physikalischen, biologischen Eigenschaften oder durch das Herstellungsverfahren bestimmt wird.
- (31) **Rekonstitution** eines Fertigarzneimittels zur Anwendung beim Menschen ist die Überführung in seine anwendungsfähige Form unmittelbar vor seiner Anwendung gemäß den Angaben der Packungsbeilage oder im Rahmen der klinischen Prüfung nach Maßgabe des Prüfplans.

### § 5 Verbot bedenklicher Arzneimittel

- (1) Es ist verboten, bedenkliche Arzneimittel in den Verkehr zu bringen oder bei einem anderen Menschen anzuwenden.
- (2) Bedenklich sind Arzneimittel, bei denen nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der begründete Verdacht besteht, dass sie bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen haben, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen.

### § 8 Verbote zum Schutz vor Täuschung

- (1) Es ist verboten, Arzneimittel oder Wirkstoffe herzustellen oder in den Verkehr zu bringen, die
1. durch Abweichung von den anerkannten pharmazeutischen Regeln in ihrer Qualität nicht unerheblich gemindert sind oder
  2. mit irreführender Bezeichnung, Angabe oder Aufmachung versehen sind. Eine Irreführung liegt insbesondere dann vor, wenn
    - a) Arzneimitteln eine therapeutische Wirksamkeit oder Wirkungen oder Wirkstoffen eine Aktivität beigelegt werden, die sie nicht haben,
    - b) fälschlich der Eindruck erweckt wird, dass ein Erfolg mit Sicherheit erwartet werden kann oder dass nach bestimmungsgemäßem oder längerem Gebrauch keine schädlichen Wirkungen eintreten,
    - c) zur Täuschung über die Qualität geeignete Bezeichnungen, Angaben oder Aufmachungen verwendet werden, die für die Bewertung des Arzneimittels oder Wirkstoffs mitbestimmend sind.

### § 13 Herstellungserlaubnis

- (2b) Einer Erlaubnis nach Absatz 1 bedarf ferner nicht eine Person, die Arzt ist oder sonst zur Ausübung der Heilkunde bei Menschen befugt ist, soweit die Arzneimittel unter ihrer unmittelbaren fachlichen Verantwortung zum Zwecke der persönlichen Anwendung bei einem bestimmten Patienten hergestellt werden. Satz 1 findet keine Anwendung auf
1. Arzneimittel für neuartige Therapien und xenogene Arzneimittel sowie
  2. Arzneimittel, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind, soweit es sich nicht nur um eine Rekonstitution handelt.

### § 55 Arzneibuch

- (8) Bei der Herstellung von Arzneimitteln dürfen nur Stoffe und die Behältnisse und Umhüllungen, soweit sie mit den Arzneimitteln in Berührung kommen, verwendet werden und nur Darreichungsformen angefertigt werden, die den anerkannten pharmazeutischen Regeln entsprechen.

### § 67 Allgemeine Anzeigepflicht

- (1) Betriebe und Einrichtungen, die Arzneimittel entwickeln, herstellen, klinisch prüfen oder einer Rückstandsprüfung unterziehen, prüfen, lagern, verpacken, einführen, in den Verkehr bringen oder sonst mit ihnen Handel treiben, haben dies vor der Aufnahme der Tätigkeiten der zuständigen Behörde, bei einer klinischen Prüfung bei Menschen auch der zuständigen Bundesoberbehörde, anzuzeigen.
- (2) Ist die Herstellung von Arzneimitteln beabsichtigt, für die es einer Erlaubnis nach § 13 nicht bedarf, so sind die Arzneimittel mit ihrer Bezeichnung und Zusammensetzung anzuzeigen.

neimitteln – und damit auch die *Überwachung der Herstellung* von Arzneimitteln in der ärztlichen Praxis – obliegt den zuständigen Behörden der Länder gemäß § 64 Abs. 3 AMG (zuständige Behörden und weitere Informationen unter: [www.zlg.de](http://www.zlg.de)). Die Anwendung von Arzneimitteln ist nicht Gegenstand der Überwachung nach § 64 AMG.

Eine erlaubnisfreie Herstellung ist auch gemäß § 20d AMG für Ärzte vorgesehen, die Gewebe oder Gewebezubereitungen persönlich bei einem Patienten anwenden. Für die Gewinnung von Gewebe oder die für die Gewinnung erforderlichen Laboruntersuchungen (§ 20b AMG) sowie für die Be- und Verarbeitung, Konservierung, Prüfung, Lagerung oder das Inverkehrbringen von Geweben oder Gewebezubereitungen (§ 20c AMG) ist ergänzend zur Anzeige nach § 67 AMG ein Antrag auf Herstellungserlaubnis zu stellen.

### Was ist eine Herstellung von Arzneimitteln?

Die Herstellung von Arzneimitteln ist im § 4 Abs. 14 AMG definiert. Danach ist Herstellen „das Gewinnen, das Anfertigen, das Zubereiten, das Be- oder Verarbeiten, das Umfüllen einschließlich Abfüllen, das Abpacken, das Kennzeichnen und die Freigabe“ eines Arzneimittels.

Ein Beispiel für eine Herstellung ist, wenn verschiedene Arzneimittel bzw. Fertigarzneimittel vor der Anwendung gemischt werden (Herstellung von Mischinjektionen und Mischinfusionen). Damit ist das Mischen von Arzneimitteln/Fertigarzneimitteln – z. B. die Herstellung von Mischungen schmerzlindernder und/oder entzündungshemmender Medikamente zur Schmerztherapie – eine Arzneimittelherstellung nach § 13 Abs. 2b AMG und damit anzeigepflichtig. Weitere Beispiele für Arzneimittelherstellung sind u. a. die Mischung von Glukose- und Aminosäuren-Infusionslösung zur parenteralen Ernährung, die Herstellung einer Lösung zum oralen Glukosetoleranztest, die Aufbereitung von Eigenblutinjektionen und das Zubereiten von Testallergenen für die Epikutantestung.

Hiervon als Sonderfall abzugrenzen ist die *Rekonstitution*. Die Rekonstitution eines Fertigarzneimittels, also eines Arzneimittels, das im Voraus hergestellt und in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Packung in den Verkehr gebracht wurde (§ 14 Abs. 1 AMG), ist die *Überführung in seine anwendungsfähige Form* unmittelbar vor seiner Anwendung gemäß den Angaben der Packungsbeilage oder im Rahmen der klinischen Prüfung nach Maßgabe des Prüfplans (§ 4 Abs. 31 AMG). Ein Beispiel für Rekonstitution – und gleichzeitig für einen einfachen Herstellungsprozess – ist das Auflösen von Lyophilisaten und Pulvern z. B. beim Gebrauchsfertigmachen von Impfstoffen.

Die Rekonstitution ist nicht anzeigepflichtig (§ 13 Abs. 1a AMG) (2;3). Die Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) führt in einem Votum zur erlaubnisfreien Herstellung von Arzneimitteln aus, dass in diesem Zusammenhang keine Rolle spielt, ob das Lösungsmittel für die Rekonstitution dem Fertigarzneimittel beige packt ist oder nicht. Die Rekonstitution muss jedoch den Angaben in der Packungsbeilage entsprechen (3).

### Überwachung des Verkehrs mit Arzneimitteln

Die Überwachung des Verkehrs mit Arzneimitteln – und damit auch die *Überwachung der Herstellung von Arzneimitteln in der ärztlichen Praxis* – obliegt den zuständigen Behör-

den der Länder. Im föderalen Überwachungssystem in Deutschland ist die Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden (AOLG), an dem die Leiter der Gesundheitsabteilungen der Länder und Vertreter des Bundesministeriums für Gesundheit beteiligt sind, das Gremium mit der Aufgabe der fachlichen Beobachtung und Bewertung gesundheitspolitischer Themen. Ihr nachgeordnet sind Arbeitsgruppen wie u. a. die Arbeitsgruppe Arzneimittel-, Apotheken-, Transfusions- und Betäubungsmittelwesen (AG AATB), die 2017 eine Auslegungshilfe zur Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung nach § 13 (2b) AMG erarbeitet hat.

Bereits Ende der 1990er Jahre wurden durch die AG AATB Expertenfachgruppen gegründet, um reine Fachberatungen der Überwachungsbeamtinnen und -beamten zu ermöglichen. In Folge der Änderungen des AMG im Jahr 2009 wurden unter Einbeziehung mehrerer solcher Expertenfachgruppen ein Frage- und Antwortenpapier zu den Überwachungsschwerpunkten sowie ein Votum mit den allgemeinen Anforderungen verabschiedet. Im Dezember 2017 legte die AG AATB dann einen Leitlinienentwurf mit Anforderungen an die erlaubnisfreie Herstellung steriler Arzneimittel, insbesondere Parenteralia, mit dem Ziel vor, eine bundeseinheitliche Grundlage für die Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung nach § 13 Abs. 2b AMG zu schaffen.

Die Bundesärztekammer, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), die Kassenärztliche Bundesvereinigung sowie der Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker ADKA e. V. sprachen sich in ihren Stellungnahmen gegen diesen Entwurf aus. Der Entwurf und die darin gestellten Anforderungen und Grundsätze wurden als überzogen und nicht angemessen und ihre kurz- und mittelfristige Umsetzung als unrealistisch erachtet (4;5). Die Anforderungen an die erlaubnisfreie Herstellung durch den Arzt gingen zum Teil über die Anforderungen an öffentliche Apotheken hinaus. Der Leitlinienentwurf sah grundlegende Änderungen der Infrastruktur in den ärztlichen Praxen im niedergelassenen Bereich sowie im Krankenhaus vor. Die räumlichen und personellen Vorgaben wurden als enorme finanzielle und organisatorische Herausforderung eingestuft. Es wurden deswegen grundlegende Änderungen des Entwurfs gefordert.

Der Leitlinienentwurf wurde daraufhin von der AG AATB überarbeitet und zu einer Auslegungshilfe für die Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von sterilen Arzneimitteln umformuliert, die insgesamt 35 Seiten lang ist. Die im August 2018 verabschiedete Version soll ausdrücklich als *Handlungshilfestellung* für Ärzte und Heilpraktiker dienen (verfügbar unter: [www.zlg.de](http://www.zlg.de) → Arzneimittel → Service → Dokumente). Da die Überwachung des Verkehrs mit Arzneimitteln den zuständigen Behörden der Länder obliegt, liegt die Umsetzung dieser Auslegungshilfe in der Zuständigkeit der Länder.

### **Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von sterilen Arzneimitteln**

Als grundlegende Basis der erlaubnisfreien Herstellung sieht die Auslegungshilfe vor, dass jeder Arzt oder Heilpraktiker – auf der Grundlage *einer schriftlichen Risikobewertung* unter Beachtung der gesetzlichen Vorgaben – die für die individuelle Herstellung einschließlich deren Umgebungsbedingungen angemessenen Bedingungen zur Qualitätssicherung festlegen, anwenden und darüber die erforderlichen Nachweise führen soll.

Die Auslegungshilfe listet auch explizit die einschlägigen Regelwerke sowie weitere Empfehlungen, Leitlinien und Qualitätsdokumente der Überwachungsbehörden der Länder auf, die die anerkannten pharmazeutischen Regeln ergänzen. Hierzu zählen insbesondere die Monographien des Europäischen Arzneibuchs sowie auch die 2016 veröffentlichten Resolutionen „Resolution CM/Res(2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients“ und „Resolution CM/Res(2016)2 on good reconstitution practices in health care establishments for medicinal products for parenteral use“, die qualitätssichernde Grundsätze für die Herstellung/Rekonstitution von Arzneimitteln beschreiben. Alle diese sind implizit vom herstellenden Arzt und Heilpraktiker zu kennen.

Zum Risikomanagement gehört laut Auslegungshilfe, die – nicht pauschal festlegbaren – *Maßnahmen zur Risikominimierung* schriftlich darzustellen und folgende vier Grundsatzfragen zur Risikoidentifizierung heranzuziehen:

- Welche Fehler können auftreten?
- Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass solche Fehler auftreten?
- Welche Maßnahmen zur frühzeitigen Entdeckung von Fehlern bestehen (Kontrollstrategie)?
- Was sind die Folgen für den Patienten (Schweregrad)?

Die daraus abgeleiteten Risiken sollen in angemessener Weise auf ein vertretbares Maß verringert oder bestenfalls ausgeschaltet werden. Die Wirksamkeit der zur Risikominimierung getroffenen Maßnahmen ist regelmäßig zu kontrollieren, Abweichungen sind zu überprüfen und gegebenenfalls Folgemaßnahmen zu ergreifen.

Als wichtige Aspekte der Risikobewertung werden *Art der Applikation, Dauer der Applikation, Komplexität der Herstellung, Dosierung, Qualität der Ausgangsstoffe oder -materialien, Vulnerabilität des Patienten und die vorhandenen räumlichen Gegebenheiten* aufgeführt. Daraus werden drei Risikoklassen – niedrig, mittel, hoch – abgeleitet, an die sich die Vorgaben und Maßnahmen zur Risikominimierung orientieren.

Aufgrund des Risikos, Patienten zu schädigen – z. B. durch Probleme mit der Sterilität der Arzneimittel, ungeeignete Herstellungsbedingungen, Einsatz ungeeigneter Ausgangsstoffe oder fehlerhafte Dosierung – wird die *verbindliche Einführung eines Qualitätssystems für die erlaubnisfreie Herstellung* nach § 13 Abs. 2b AMG gefordert. In diesem Qualitätssicherungssystem sollen die anzuwendenden anerkannten pharmazeutischen Regeln festgelegt und die Nachvollziehbarkeit der Arzneimittelherstellung für einen bekannten Patienten ermöglicht werden. Je nach Art und Umfang der Herstellungstätigkeiten sollen u. a. Schulung, Zuständigkeiten und Kompetenzen des assistierenden Personals, Anforderungen an Räumlichkeiten und Ausrüstung, Prozess- und Methodvalidierung, Hygienemaßnahmen, Prüfparameter und deren Akzeptanzkriterien für den Nachweis der Qualität der Ausgangsstoffe (Fertigarzneimittel, Wirkstoff, Hilfsstoff und Primärpackmittel) und des hergestellten Arzneimittels geregelt werden. Zu allen diesen Punkten gibt die Auslegungshilfe konkrete Empfehlungen.

Alle relevanten Herstellungsprozesse von Parenteralia sollen mittels geeigneter Anweisungen beschrieben werden, wobei sich der Detaillierungsgrad nach der Komplexität des

Prozesses und den bei der Gefahrenanalyse ermittelten Risiken der Herstellung richten soll. Die Anweisungen sollen auch die erforderlichen Maßnahmen zur Kontrolle des Prozesses und seiner Umgebung beinhalten. Auch die Herstellungsschritte sollen angemessen in Herstellungsprotokollen aufgezeichnet werden, sodass ersichtlich ist, dass bei der Herstellung alle erforderlichen Herstellungsschritte durchgeführt worden sind. Zu diesen Punkten macht die Auslegungshilfe detaillierte Angaben und führt in je einem tabellarischen „Katalog“ Maßnahmen zur Risikominimierung je nach Risikoklasse auf.

Weiterhin werden die *Anforderungen an die Prüfung der hergestellten Arzneimittel* aufgeführt. So sollen basierend auf der Risikobewertung Art und Umfang von Qualitätskontrolluntersuchungen (Qualitätsprüfungen) schriftlich festgelegt werden. Die Qualitätskontrolle umfasst demnach die Überprüfung des Herstellungsprotokolls mit der Herstellungsanweisung oder mit der Verschreibung; Prüfungen gemäß Europäischem Arzneibuch sowie gegebenenfalls eigener Festlegung gemäß Prüfanweisung; Überprüfung der Ergebnisse des regelmäßigen mikrobiologischen Monitorings und Beurteilung und Risikobewertung der gegebenenfalls aufgetretenen Abweichungen von den Vorgaben. Der Nachweis der Einhaltung der Qualitätsparameter ist vom Arzt oder Heilpraktiker in geeigneter Weise zu führen. Insbesondere ist zu beachten, dass auch die Prüfung von Arzneimitteln einschließlich mikrobiologischer Prüfungen durch externe Prüfeinrichtungen (z. B. Labore) der Anzeigepflicht gem. § 67 AMG unterliegt. Das Prüfergebnis muss aber der Arzt oder Heilpraktiker verantworten.

Als Anhang zur Auslegungshilfe wird ein vierseitiges Muster einer Risikobewertung der Herstellung von Arzneimitteln in Gesundheitseinrichtungen am Beispiel einer Rekonstitution eines klinischen Prüfpräparates oder Mischinfusion mit einer Checkliste dargestellt. Als besondere Beispiele werden Propofol, Lösungen zur totalen parenteralen Ernährung, Insulin, Opiate, monoklonale Antikörper, Pulver, Lyophilisate, Suspensionen und Emulsionen aufgegriffen.

### Folgen für die ärztliche Praxis

Grundsätzlich wird die Überwachung der Herstellung von Arzneimitteln in der ärztlichen Praxis von den zuständigen Landesbehörden und teilweise sogar zwischen den einzelnen Behörden im selben Bundesland sehr unterschiedlich gehandhabt. Daher ist der Versuch, die Überwachungspraxis zu vereinheitlichen, begrüßenswert. Es ist davon auszugehen, dass diese Auslegungshilfe von den Überwachungsbehörden bei der Überwachung einbezogen wird. Allerdings ist eine unterschiedliche Auslegung sowie Priorisierung der beschriebenen Maßnahmen durch die 36 Landesbehörden nicht auszuschließen. Das macht es unmöglich, eine genaue Empfehlung für die Ärzteschaft abzugeben.

Primäres Ziel der Auslegungshilfe sollte die Verbesserung der Qualität der Arzneimittelversorgung sein. Für die erfolgreiche Umsetzung der in der Auslegungshilfe enthaltenen Empfehlungen und Vorgaben für die ärztliche Tätigkeit ist es unabdingbar, dass es sich um sinnvolle, praktikable und umsetzbare Anforderungen handelt, die die Sicherstellung der Qualität und der Unbedenklichkeit sowie die Sicherheit der verabreichten Arzneimittel unterstützen. Die aufgestellten Anforderungen dürfen dabei weder die ärztliche Therapiefreiheit einschränken noch unverhältnismäßig sein. Inwieweit dies bei den vorliegenden

umfangreichen und detaillierten Vorgaben zum Qualitätsmanagement inklusive Risikomanagement noch gegeben ist, darf angezweifelt werden. Dies auch vor dem Hintergrund, dass nicht erkennbar ist, woraus sich das verbindlich vorgeschriebene pharmazeutische Qualitätssicherungssystem für die erlaubnisfreie Herstellung ableitet. Das AMG sieht jedenfalls ein Qualitätssicherungssystem bei Herstellung nach § 13 Abs. 2b nicht vor. Hinzu kommt, dass auch die Regelungskompetenz bzw. die Zuständigkeit der AG AATB bei allen Fragen z. B. zu Personal, Schulungen, Personalhygiene, Bekleidungsanforderungen, zu Räumen und Einrichtungen, zu Anforderungen an das mikrobiologische Monitoring wie auch zu Anforderungen an Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen und zu Anforderungen an die Dokumentation infrage zu stellen sind.

Insgesamt ist daher die Verhältnismäßigkeit des beschriebenen Maßnahmenkatalogs kritisch zu hinterfragen. Zur erlaubnisfreien Herstellung von Parenteralia durch den Arzt wird ein umfängliches Qualitätssicherungssystem vorausgesetzt und Maßnahmen beschrieben, die sämtliche Teilaspekte abdecken, die für erlaubnispflichtige Herstellungstätigkeiten nach § 13 Abs. 1 AMG vorgeschrieben sind. Die Forderung eines solchen derart umfänglichen Qualitätssicherungssystems erscheint unverhältnismäßig und nicht mit der gesetzlich verankerten erlaubnisfreien Herstellung nach § 13 Abs. 2b AMG vereinbar.

Auch ist fraglich, ob die in der Anlage 1 aufgeführten Beispiele sachgerecht sind. Es ist aber davon auszugehen, dass Mitarbeiter der Überwachungsbehörden genau diese Punkte aufgreifen und als risikobehaftet werten könnten.

Zu begrüßen hingegen ist die Klarstellung in der Auslegungshilfe, dass mit Ausnahme der homöopathischen Eigenblutanwendung nach Homöopathischem Arzneibuch (HAB) alle anderen Anwendungen von Eigenblut bzw. die Herstellung dieser Produkte in der Praxis unter das Transfusionsgesetz (TFG) fallen und somit ausschließlich von Ärzten durchgeführt werden dürfen. Dieser Klarstellung hat sich das BMG in einem Schreiben an die Arzneimittelkommission der deutschen Heilpraktiker angeschlossen (6). Damit fallen alle Eigenblutprodukte wie z. B. Eigenblutinjektionen, Ozonisierung und UV-Bestrahlung unter den „Arztvorbehalt“ des TFG (§ 28 TFG) und dürfen nur von Ärzten hergestellt werden.

#### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

### Fazit für die Praxis

Trotz Einwände aller Organisationen der ärztlichen Landesvertretung, ist die Auslegungshilfe verabschiedet worden. *Es empfiehlt sich daher für die ärztliche Praxis, die üblichen Herstellungsvorgänge nach § 13 Abs. 2b AMG zu überprüfen und zu evaluieren. Besonders wich-*

*tig ist es sicherzustellen, dass eine Anzeige nach § 67 AMG bei der zuständigen Landesbehörde ([www.zlg.de](http://www.zlg.de)) erfolgt ist. Weitere Information sowie Merkblätter dazu finden sich auf den Internetseiten der Kassenärztlichen Vereinigungen (7-15).*

#### Literatur

- 1 Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG): [https://www.gesetze-im-internet.de/amg\\_1976/index.html](https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/index.html) (letzter Zugriff: 20. September 2018). Stand: 18. Juli 2017.

(Zitate 2–6 siehe folgende Seite.)

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

Regina Hörksen, Berlin  
RHorsken@kbv.de

Dr. med. Hans Harjung, Griesheim  
praxisdrharjung@gmx.de

- 2 Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften. BT-Drucksache 16/12256: [https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav#\\_\\_\\_bgbl\\_\\_%2F%2F\\*%5B%40attr\\_id%3D%27bgbl109s1990.pdf%27%5D\\_\\_1537345820419](https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav#___bgbl__%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl109s1990.pdf%27%5D__1537345820419) (letzter Zugriff: 20. September 2018). Stand: 17. Juli 2009.
- 3 Erlaubnisfreie Herstellung von Arzneimitteln. EFG-Votum V0200403 der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten: <https://www.zlg.de/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=5335&token=35c29da897cd8029157f47cedc87d6e9205a4cd6> (letzter Zugriff: 20. September 2018). Stand: 20. Juni 2018.
- 4 Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Leitlinie der Arbeitsgruppe Arzneimittel-, Apotheken-, Transfusions- und Betäubungsmittelwesen „Anforderungen an die erlaubnisfreie Herstellung von sterilen Arzneimitteln, insbesondere Parenteralia, durch Ärzte oder sonst zur Heilkunde befugte Personen gemäß § 13 Abs. 2b Arzneimittelgesetz (AMG)“: [http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/Stellungnahmen/Leitlinie-AG-AATB.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Stellungnahmen/Leitlinie-AG-AATB.pdf) (letzter Zugriff: 20. September 2018). Stand: 26. Januar 2018.
- 5 Stellungnahme des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e. V. zum Entwurf einer Leitlinie der AG AATB über „Anforderungen an die erlaubnisfreie Herstellung von sterilen Arzneimitteln, insbesondere Parenteralia, durch Ärzte oder sonst zur Heilkunde befugte Personen gemäß § 13 Abs. 2b Arzneimittelgesetz (AMG)“: [https://www.adka.de/solva\\_docs/2018\\_01\\_25ADKASTellungnahmeAATBLEitlinieerlaubnisfreieHerstellungsterilerAM.pdf](https://www.adka.de/solva_docs/2018_01_25ADKASTellungnahmeAATBLEitlinieerlaubnisfreieHerstellungsterilerAM.pdf) (letzter Zugriff: 20. September 2018). Stand: 18. Januar 2018.
- 6 ACON – Arbeitsgemeinschaft für Chiropraktik/Osteopathie und Neuraltherapie Deutscher Heilpraktiker e. V.: ACON aktuell: <https://www.acon-ev.de/aktuell.html> (letzter Zugriff: 20. September 2018). INFO vom 21. August 2018, 13:00 Uhr.

#### Weitere öffentlich zugängliche Informationen:

- 7 <https://www.aerztekammer-bw.de/10aerzte/40merkblaetter/20recht/10gesetze/anzeigepflicht.html>
- 8 <https://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Verordnung/VO-aktuell/2016/KVB-VA-160324-SOP-Herstellung-von-Arzneimitteln.pdf>
- 9 <https://lavg.brandenburg.de/sixcms/detail.php/737528>
- 10 [https://www.kvno.de/10praxis/40verordnungen/10arzneimittel/a\\_z/epikutantentest/index.html](https://www.kvno.de/10praxis/40verordnungen/10arzneimittel/a_z/epikutantentest/index.html)
- 11 <http://www.laek-rlp.de/aerzteservice/formblaetter/index.php>
- 12 [https://www.kvsaarland.de/sonstige/-/asset\\_publisher/QCPVl2mI8T7d/content/erlaubnisfreieherstellung?](https://www.kvsaarland.de/sonstige/-/asset_publisher/QCPVl2mI8T7d/content/erlaubnisfreieherstellung?)
- 13 <https://www.kvs-sachsen.de/mitglieder/kvs-mitteilungen/2010/04-2010/verordnung-von-arzneiheil-und-hilfsmitteln>
- 14 <https://www.kv-thueringen.de/suche/index.html?sy=0&q=erlaubnisfreie+herstellung>
- 15 [https://www.kwvl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/info/invo/herstellung\\_am\\_invo.pdf](https://www.kwvl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/info/invo/herstellung_am_invo.pdf)

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

## Fallberichte

# Akute interstitielle Nephritis unter Vedolizumab

## Acute interstitial nephritis with vedolizumab

### Zusammenfassung

Fallbericht über eine bioptisch gesicherte chronische interstitielle Nephritis, die sich nach Absetzen von Vedolizumab wieder besserte.

### Abstract

Case report of a biopsy proven chronic interstitial nephritis that improved after discontinuation of vedolizumab.

Zieschang, M.  
Stammschulte, T.  
Steuer, G.

Vedolizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, der spezifisch an  $\alpha 4\beta 7$ -Integrin bindet, welches vor allem auf T-Helfer-Lymphozyten exprimiert wird, die vorzugsweise in den Magen-Darm-Trakt (GI) migrieren und eine Entzündung verursachen, die charakteristisch für Colitis ulcerosa und Morbus Crohn ist (1). Indiziert ist Vedolizumab für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF $\alpha$ )-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (1).

Der AkdÄ wurde der Fall eines 26-jährigen Patienten mit einer seit etwa neun Jahren bekannten Colitis ulcerosa berichtet, der seit Anfang 2015 Vedolizumab 300 mg i.v. alle acht Wochen erhielt (wegen Unverträglichkeit von Ciclosporin). Etwa ein Jahr nach Beginn der Vedolizumab-Behandlung wurden erstmalig erhöhte Nierenwerte festgestellt. Kreatininanstieg in den folgenden neun Monaten bis auf 2,21 mg/dl. Dann wurde Vedolizumab abgesetzt. Bei einem Kreatinin von 2,36 mg/dl weitere zwei Monate später wurde eine Nierenbiopsie durchgeführt, die den Nachweis eines fokalen kleinherdigen chronischen tubulointerstitiellen Schadens erbrachte. Dann konsekutiver Abfall des Serumkreatinins in den folgenden vier Monaten bis auf 1,75 mg/dl. Ein Urinsediment vor Nierenbiopsie war negativ, Proteinurie 74 mg/24 h. Deutlich erhöhte Leberwerte: Gamma GT 389 U/l, GPT 205 U/l, AP 265 U/l. Diese Maximalwerte sind schwankend, bei einer späteren Blutentnahme wird ein Zustand nach Hepatitis E festgestellt; Hepatitis B und C negativ. Eosinophilie von 7,1 % im Differenzialblutbild, die zuletzt nicht mehr nachweisbar ist. Keinerlei Begleitmedikation.

Der Patient wurde über knapp ein Jahr mit Vedolizumab behandelt, bevor der erste Kreatininanstieg auffällig wurde. Über Kontrollintervalle des Kreatinins vorher ist nichts bekannt. Histologisch wurde eine interstitielle Nephritis beschrieben (weniger als 5 % des Cortex betreffend), die eigentlich den Nierenfunktionsverlust nicht hinreichend erklärt,

aber gut zu einer unerwünschten Arzneimittelwirkung passen würde. Zur medikamentös allergischen Genese passt auch die Eosinophilie, die sich bei einer Kontrolle im Januar noch gering findet, aber zwei Monate später nicht mehr. Da sonst keine Medikamente dauerhaft eingenommen wurden (was allerdings bei diesem Krankheitsbild ungewöhnlich ist), käme als auslösendes Agens das Vedolizumab infrage. Dafür spricht auch die Besserung nach Absetzen des Medikaments. Ungewöhnlich ist, dass das Urinsediment blande war und keine relevante Proteinurie bestand.

Als wichtige identifizierte Risiken von Vedolizumab werden Infusionsreaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen allgemein und Infektionen der oberen Atemwege genannt (2). Als bedeutsame potenzielle Risiken aufgrund des Wirkmechanismus gelten Infektionen des Gastrointestinaltrakts und andere schwerwiegende Infektionen sowie eventuell Krebserkrankungen. Zur weiteren Klärung, ob es sich dabei um relevante Risiken handelt, werden Untersuchungen zu Langzeitsicherheit durchgeführt.

In der Fachinformation von Vedolizumab werden bislang keine Nebenwirkungen an der Niere aufgeführt (1). Ein weiterer Fall von Vedolizumab assoziierter interstitieller Nephritis ist jedoch in der Literatur beschrieben (3). In der europäischen EudraVigilance-Datenbank finden sich (inklusive dem von uns dargestellten Fall und dem Literaturfall) mindestens vier Berichte über eine interstitielle Nephritis im Zusammenhang mit Vedolizumab. Interstitielle Nephritiden werden auch als Folge einer Colitis ulcerosa immer wieder vermutet (4), sind aber in aller Regel Aminosalicylat assoziiert.

Verdachtsfälle von Nebenwirkungen sollten der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gemeldet werden (<https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/>).

## Fazit für die Praxis

Der zeitliche Zusammenhang zwischen der Gabe des Vedolizumab und der histologisch gesicherten interstitiellen Nephritis und die Besserung nach Absetzen des

Medikaments bei fehlenden sonstigen möglichen Auslösern machen das Vedolizumab als Verursacher der Nierenfunktionsverschlechterung wahrscheinlich.

### Literatur

- 1 Takeda: Gebrauchsinformation „Entyvio®“. Stand: 27. November 2015.
- 2 European Medicines Agency: Summary of the risk management plan (RMP) for Entyvio (vedolizumab): [https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/entyvio-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/entyvio-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf) (letzter Zugriff: 20. November 2018). EMA/174665/2014; London, 4. Juni 2014.
- 3 Bailly E, Von Tokarski F, Beau-Salinas F et al.: Interstitial nephritis secondary to vedolizumab treatment in crohn disease and safe rechallenge using steroids: a case report. *Am J Kidney Dis* 2018; 71: 142-145.
- 4 Ambruzs JM, Walker PD, Larsen CP: The histopathologic spectrum of kidney biopsies in patients with inflammatory bowel disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 265-270.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

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

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

Dr. med. Gerald Steuer, Bad Wildungen  
nz-dr.steuer@t-online.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“).

### Erenumab (Aimovig®) ▼<sup>1</sup>

#### Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Erenumab (Aimovig®) wurde im Juli 2018 zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat zugelassen. Die empfohlene Dosis beträgt 70 mg Erenumab alle vier Wochen. Zugelassen ist auch eine Dosis von 140 mg, ohne dass ein Vorteil der höheren Dosierung durch Studien belegt ist.

Erenumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der in Ovarialzellen chinesischer Hamster (Chinese hamster ovary, CHO) hergestellt wird. Er bindet an den Calcitonin-Gen-Related-Peptide (CGRP)-Rezeptor, der in der Pathophysiologie der Migräne eine zentrale Rolle spielt. CGRP ist ein Neuropeptid, das die nozizeptive Signalübertragung reguliert und als Vasodilatator wirkt. Der CGRP-Spiegel steigt während eines Migräneanfalls an und normalisiert sich beim Abklingen der Kopfschmerzen. Erenumab konkurriert spezifisch mit CGRP um die Bindung am CGRP-Rezeptor und hemmt dadurch seine Funktion.

Erenumab wird subkutan am Abdomen, am Oberschenkel oder an der Außenseite des Oberarms appliziert. Patienten sollen nach angemessener Schulung Erenumab selbst verabreichen. Erenumab muss im Kühlschrank bei 2–8°C gelagert werden.

#### Markteinführung

Aimovig® (Erenumab) ist seit dem 1. November 2018 als Fertigpen in der o. g. Indikation auf dem deutschen Markt.

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

## Bewertung

Erenumab ist der erste monoklonale Antikörper, der sich spezifisch gegen das migräneauslösende Neuropeptid Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) richtet. Im Vergleich zu Placebo reduziert Erenumab **statistisch signifikant die durchschnittlichen Migränetage um 1,4–1,9 Tage pro Monat (bei episodischer Migräne, EM) und um 2,5 Tage pro Monat (bei chronischer Migräne, CM)**. Unter Erenumab wird eine mindestens 50-prozentige Reduktion der monatlichen Migränetage bei etwa 40 % der Patienten mit CM (versus 24 % unter Placebo) sowie bei 43–50 % der Patienten mit EM (versus 27 % unter Placebo) berichtet. Begleitsymptome wie Übelkeit oder Lichtempfindlichkeit werden nicht verbessert. **Erenumab verringert statistisch signifikant besser als Placebo die Anzahl der Tage, an denen eine akute Migränemedikation erforderlich ist:** bei CM im Mittel um 3,5 (70 mg) bzw. 4,1 (140 mg) Tage versus 1,6 Tage unter Placebo, bei EM im Mittel um 1,1 (70 mg) bzw. 1,6 (140 mg) Tage versus 0,2 Tage unter Placebo.

Unerwünschte Wirkungen wie **Reaktionen an der Injektionsstelle, Obstipation, Muskelspasmen und Juckreiz** treten unter Erenumab häufiger als unter Placebo auf und zeigen eine gewisse Dosisabhängigkeit.

Erenumab bietet gegenüber den verfügbaren Alternativen zur Migräneprophylaxe einen vergleichbaren Effekt. Der Vorteil gegenüber bisher verfügbaren Wirkstoffen scheint in der besseren Verträglichkeit zu liegen. Ein weiterer Vorteil könnte die **vierwöchentliche Applikation** sein, die allerdings **subkutan** erfolgen muss. Es gibt **keinen direkten Vergleich der beiden verfügbaren Dosierungen**, laut Fachinformation sollen manche Patienten von der höheren Dosis von 140 mg profitieren, es ist aber unklar welche.

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

## Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Erenumab wurde in zwei Zulassungsstudien untersucht. In der internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-IIb-Studie wurden 667 *Patienten mit chronischer Migräne (CM)* mit oder ohne Aura und mit  $\geq 15$  Kopfschmerztagen/Monat und davon  $\geq 8$  Migränetagen/Monat eingeschlossen. Sie wurden im Verhältnis 3 : 2 : 2 randomisiert und erhielten subkutan alle vier Wochen Placebo ( $n = 286$ ), 70 mg Erenumab ( $n = 191$ ) oder 140 mg Erenumab ( $n = 190$ ), stratifiziert nach geografischer Region und Übergebrauch von Akutmedikation (dieser lag bei etwa 41 % der Patienten).

ten vor). Nach einer Beobachtungsphase von vier Wochen, in der die Ausgangsbefunde erhoben wurden, erfolgte die Behandlungsphase über zwölf Wochen.

Die Patienten waren im Median 43 Jahre alt und zu 83 % weiblich. Die mittlere Migränehäufigkeit bei Studienbeginn betrug etwa 18 Migränetage pro Monat. Als primärer Endpunkt wurde die Änderung der Anzahl der monatlichen Migränetage erhoben. Sekundäre Endpunkte waren u. a. die mindestens 50-prozentige Reduktion der monatlichen Migränetage, die Änderung der Anzahl der Tage mit akuter Migränemedikation und der Anzahl der Migräneattacken in den letzten vier Studienwochen (drittes Quartal) im Vergleich zum Studienbeginn. 94,6 % der Patienten verblieben in der Studie über die gesamte Studiedauer (92,7 % im Placebo-Arm, 96,3 % im 70-mg-Arm und 95,8 % im 140-mg-Arm).

Der Rückgang der durchschnittlichen monatlichen Migränetage im Vergleich zu Placebo war unter beiden Dosierungen signifikant höher. Signifikante Ergebnisse *zugunsten* von Erenumab zeigten sich auch bezüglich der Reduktion der monatlichen Akutmedikationstage (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Endpunkte in der Zulassungsstudie an Patienten mit chronischer Migräne**

| Endpunkt   | Erenumab<br>70 mg<br>n = 188 | Erenumab<br>140 mg<br>n = 187 | Placebo<br>n = 281   | Behandlungsunterschied<br>(95 % Konfidenzintervall),<br>p-Wert                    |
|--|------------------------------|-------------------------------|----------------------|---|
| <b>monatliche Migränetage</b>                                |                              |                               |                      |   |
| mittlerer Ausgangswert                                       | 17,8                         | 17,9                          | 18,2                 | –   |
| mittlere Änderung nach 12 Wochen                             | –6,6<br>(–7,5; –5,8)         | –6,6<br>(–7,5; –5,8)          | –4,2<br>(–4,9; –3,5) | –2,5<br>(–3,5; –1,4), p < 0,001<br>für beide Dosierungen                          |
| <b>≥ 50-prozentige Reduktion der monatlichen Migränetage</b> |                              |                               |                      |   |
| Responder  | 41,2 %                       | 39,9 %                        | 23,5 %               | n/a<br>p < 0,001<br>für beide Dosierungen   |
| <b>monatliche Akutmedikationstage</b>                        |                              |                               |                      |   |
| mittlerer Ausgangswert                                       | 8,8                          | 9,7                           | 9,5                  | –   |
| mittlere Änderung nach 12 Wochen                             | –3,5<br>(–4,0; –2,9)         | –4,1<br>(–4,7; –3,6)          | –1,6<br>(–2,1; –1,1) | 70 mg:<br>–1,9 (–2,6; –1,1), p < 0,001<br>140 mg:<br>–2,6 (–3,3; –1,8), p < 0,001 |

n/a: nicht anwendbar.

Patientenrelevante Endpunkte wie u. a. die Änderung der migränespezifischen Lebensqualität (Migraine-specific Quality of Life Questionnaire) und der Einfluss der Kopfschmerzen auf die Alltagsaktivitäten (Headache Impact Test) wurden lediglich als zusätzliche exploratorische Endpunkte erhoben und ohne genaue Angabe der statistischen Signifikanz berichtet.

Die zweite Studie war eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Phase-III-Studie, die *Patienten mit episodischer Migräne* (EM) einschloss, die in den vorausgegangenen zwölf Monaten an Migräne mit oder ohne Aura

litten und 4–14 Migränetage pro Monat oder weniger als 15 Kopfschmerztage pro Monat hatten. Die 955 Patienten wurden im Verhältnis von 1 : 1 : 1 randomisiert und erhielten 140 mg (n = 319) oder 70 mg (n = 317) Erenumab oder Placebo (n = 319). Die Ausgangsbefunde wurden mittels eines elektronischen Tagebuchs über vier Wochen erhoben, daran schloss sich eine Behandlungsphase von 24 Wochen an.

**Tabelle 2: Endpunkte in der Zulassungsstudie an Patienten mit episodischer Migräne**

| Endpunkt   | Erenumab<br>70 mg<br>n = 312 | Erenumab<br>140 mg<br>n = 218 | Placebo<br>n = 316   | Behandlungsunterschied<br>(95 % Konfidenzintervall),<br>p-Wert                    |
|--|------------------------------|-------------------------------|----------------------|---|
| <b>monatliche Migränetage</b>                                |                              |                               |                      |   |
| mittlerer Ausgangswert                                       | 8,3                          | 8,3                           | 8,2                  | –   |
| mittlere Änderung nach 24 Wochen                             | –3,2<br>(–3,6; –2,9)         | –3,7<br>(–4,0; –3,3)          | –1,8<br>(–2,2; –1,5) | 70 mg:<br>–1,4 (–1,9; –0,9), p < 0,001<br>140 mg:<br>–1,9 (–2,3; –1,4), p < 0,001 |
| <b>≥ 50-prozentige Reduktion der monatlichen Migränetage</b> |                              |                               |                      |   |
| Responder  | 43,3 %                       | 50,0 %                        | 26,6 %               | n/a<br>p < 0,001<br>für beide Dosierungen   |
| <b>monatliche Akutmedikationstage</b>                        |                              |                               |                      |   |
| mittlerer Ausgangswert                                       | 8,8                          | 9,7                           | 9,5                  | –   |
| mittlere Änderung nach 24 Wochen                             | –1,1<br>(–1,3; –0,9)         | –1,6<br>(–1,8; –1,4)          | –0,2<br>(–0,4; 0,0)  | 70 mg:<br>–0,9 (–1,2; –0,6), p < 0,001<br>140 mg:<br>–1,4 (–1,7; –1,1), p < 0,001 |
| <b>körperliche Beeinträchtigung (MPFID)</b>                  |                              |                               |                      |   |
| mittlere Änderung nach 24 Wochen (LSM)                       | –4,2<br>(–5,0; –3,5)         | –4,8<br>(–5,6; –4,0)          | –2,4<br>(–3,2; –1,6) | 70 mg:<br>–1,9 (–3,0; –0,8), p < 0,001<br>140 mg:<br>–2,4 (–3,5; –1,4), p < 0,001 |
| <b>Beeinträchtigung der täglichen Aktivität (MPFID)</b>      |                              |                               |                      |   |
| mittlere Änderung nach 24 Wochen (LSM)                       | –5,5<br>(–6,3; –4,8)         | –5,9<br>(–6,6; –5,1)          | –3,3<br>(–4,0; –2,5) | 70 mg:<br>–2,2 (–3,3; –1,2), p < 0,001<br>140 mg:<br>–2,6 (–3,6; –1,5), p < 0,001 |

LSM: Least Square Mean; MPFID: Migraine Physical Function Impact Diary, Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 100 (extreme Beeinträchtigung); n/a: nicht anwendbar.

Die Patienten waren im Median 41 Jahre alt und zu 85 % weiblich. Die mittlere Migränehäufigkeit bei Studienbeginn betrug etwa acht Migränetage pro Monat. Primärer Endpunkt war die Änderung der monatlichen Migränetage. Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. die mindestens 50-prozentige Reduktion der monatlichen Migränetage, die Änderung der Anzahl der Tage mit akuter Migränemedikation und die Änderung hinsichtlich körperlicher Beeinträchtigungen und Alltagsaktivitäten in den letzten drei Monaten erhoben, die mithilfe des MPFID (Migraine Physical Function Impact Diary) gemessen wurden. Die Re-

duktion der durchschnittlichen monatlichen Migränetage im Vergleich zu Placebo war unter beiden Dosierungen signifikant höher, wenn auch schwach ausgeprägt. Signifikante Ergebnisse *zugunsten* von Erenumab zeigten sich auch bezüglich der Reduktion der monatlichen Akutmedikationstage sowie hinsichtlich körperlicher Beeinträchtigungen und Alltagsaktivitäten (Tabelle 2).

Durchgeführt wurde auch eine weitere zwölfwöchige doppelblinde placebokontrollierte Phase-III-Studie (ARISE<sup>2</sup>), die 577 Patienten mit EM einschloss, die in den vorausgegangenen zwölf Monaten an Migräne mit oder ohne Aura litten und 4–14 Migränetage pro Monat oder weniger als 15 Kopfschmerzstage pro Monat hatten. 286 Patienten bekamen Erenumab 70 mg; 291 Patienten Placebo. Die Ausgangsbefunde wurden über vier Wochen erhoben, daran schloss sich eine doppelblinde Behandlungsphase von zwölf Wochen sowie eine offene Extensionsphase von 28 Wochen an.

Im primären Endpunkt – Änderung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage – zeigte sich unter Erenumab im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Reduktion von –1,0 (95 % Konfidenzintervall –1,6 bis –0,5;  $p < 0,001$ ). 39,5 % der Patienten unter Erenumab und 29,5 % der Patienten unter Placebo erreichten eine mindestens 50-prozentige Reduktion der monatlichen Migränetage. Die Reduktion der Anzahl der Tage mit akuter Migränemedikation war unter Erenumab doppelt so hoch wie unter Placebo, wenn auch mit im Mittel 1,2 Tagen (vs. 0,6 Tagen unter Placebo) sehr gering. Die Änderung hinsichtlich körperlicher Beeinträchtigungen und Alltagsaktivitäten um mindestens fünf Punkte – erhoben in den letzten drei Monaten mithilfe des MPFID – waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen beiden Behandlungsarmen.

### Ausgewählte Nebenwirkungen

Die wichtigsten häufigen Nebenwirkungen waren Obstipation, Pruritus, Muskelspasmen und Reaktionen an der Injektionsstelle. Im Vergleich zu Placebo (gepoolte Ergebnisse der zwölfwöchigen Studien) waren Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen doppelt so hoch unter Erenumab (1,0 % im Placebo-Arm vs. 1,7 % unter 70 mg und 2,0 % unter 140 mg Erenumab).

### Ausgewählte Warnhinweise/Kontraindikationen/Interaktionen

- Von der Teilnahme an den klinischen Studien waren ausgeschlossen: ältere Patienten (> 65 Jahre), Patienten mit Opioid-Übergebrauch (Studie an Patienten mit CM), Patienten mit Arzneimittelübergebrauch (Studie an Patienten mit EM) sowie Patienten mit vorbestehendem Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorischen ischämischen Attacken, instabiler Angina pectoris, koronarer arterieller Bypass-Operation oder anderen durchgeführten Revaskularisierungsverfahren innerhalb der letzten zwölf Monaten vor dem Screening sowie Patienten mit schlecht kontrolliertem Bluthochdruck oder BMI > 40 (Studie an Patienten mit CM). **Für diese Patientengruppen liegen weder Wirksamkeits- noch Sicherheitsdaten vor.**
- Die abnehmbare Kappe des Erenumab-Fertigpens enthält getrockneten Naturkautschuklatex, der bei Personen mit **Latexempfindlichkeit** zu allergischen Reaktionen führen kann.

<sup>2</sup> Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D et al.: ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018; 38: 1026-1037.

### Dosierung und Kosten

| Darreichungsform                       | Dosis <sup>1</sup>                            | Kosten pro Jahr <sup>2</sup> |
|--|---|------------------------------|
| 70 mg<br>Injektionslösung im Fertippen | 1 x 70 mg / 4 Wochen<br>1 x 140 mg / 4 Wochen | 8809,36 €<br>17.618,72 €     |

Stand Lauer-Taxe: 01.12.2018.

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

### Weiterführende Informationen

Das IQWiG wurde am 01.11.2018 mit der Bewertung des Zusatznutzens beauftragt, über den der G-BA entscheiden wird. Sollte sich die AkdÄ mit einer Stellungnahme äußern, wird diese auf der AkdÄ-Website veröffentlicht.

### Quelle

Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Aimovig® vom 31. Mai 2018, erschienen am 8. August 2018. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am 14. Dezember 2018 vorab online veröffentlicht.

## Update – Neue Arzneimittel

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

### Cariprazin (Reagila®) (frühe Nutzenbewertung)

#### In Kürze

- Cariprazin ist zur Behandlung von Schizophrenie zugelassen.
- Das **IQWiG** bewertete den Zusatznutzen in der Akutbehandlung bei Erwachsenen als nicht belegt, da die zwei vorgelegten Studien aufgrund der fehlenden Möglichkeit einer Dosisanpassung für eine Nutzenbewertung nicht geeignet waren. Die AkdÄ schloss sich dieser Bewertung an.
- In der Langzeitbehandlung/Rückfallprophylaxe bei Erwachsenen lagen nur für die Population der Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik verwertbare Daten vor. Für diese Patientenpopulation sah das **IQWiG** einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Die **AkdÄ** sah einen Anhaltspunkt für einen mindestens geringen Zusatznutzen.
- Der **G-BA** beschloss, dass der Zusatznutzen in der Akutbehandlung nicht belegt ist. In der Langzeitbehandlung/Rückfallprophylaxe besteht bei Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Bei Patienten ohne überwiegende Negativsymptomatik ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Schizophrenie ist eine Erkrankung, die durch Störungen verschiedener psychischer Bereiche wie Wahrnehmung, Denken, Ich-Funktionen, Affektivität, Antrieb und Psychomotorik gekennzeichnet ist. Dabei können akute psychotische Zustände episodisch auftreten, Beeinträchtigungen mit persistierenden Symptomen können auch chronifizieren. Es wird zwischen positiven (z. B. Wahn, Halluzinationen) und negativen Symptomen (z. B. Affektverflachung, Alogie, Anhedonie, Asozialität, Avolition) unterschieden, die aber auch gleichzeitig auftreten können.

Klinisch zu unterscheiden sind die Behandlung der Akutphase bei Erstmanifestation bzw. Rückfall und die Langzeitbehandlung zur Rezidivprophylaxe (1).

Cariprazin (Reagila®) ist zur Behandlung von Schizophrenie bei Erwachsenen zugelassen. Der Wirkmechanismus von Cariprazin ist nicht vollständig aufgeklärt. Es wird angenommen, dass die therapeutische Wirkung durch eine Kombination aus einem Antagonismus an Serotonin- (5-HT<sub>2B</sub> und 5-HT<sub>2A</sub>) und Histamin-H1-Rezeptoren sowie einem Partialagonismus an Dopamin- (D<sub>3</sub> > D<sub>2</sub>) und Serotonin-Rezeptoren (5-HT<sub>1A</sub>) vermittelt wird. Cariprazin weist keine nennenswerte Affinität zu den Serotonin-5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren, α1-Adrenorezeptoren und cholinergen Muskarinrezeptoren auf. Cariprazin und seine zwei pharmakologisch aktiven Metabolite haben eine sehr lange Eliminationshalbwertszeit, die etwa eine Woche beträgt (2).

Für die Bewertung des Zusatznutzens ergaben sich zwei Fragestellungen, die sich aus den unterschiedlichen Therapiezielen bei der Behandlung von Patienten mit Schizophrenie ableiten: die Behandlung der akuten Symptomatik (etwa nach Exazerbation oder Erstdiagnose) und die Langzeitbehandlung/Rückfallprophylaxe einer stabilen Erkrankung. Der G-BA legte für das gesamte Anwendungsgebiet von Cariprazin als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) fest: Amisulprid oder Aripiprazol oder Olanzapin oder Paliperidon oder Quetiapin oder Risperidon oder Ziprasidon unter Berücksichtigung der oralen Formulierung und der Depotpräparate.

- **Dossierbewertung des IQWiG:** In der Akutbehandlung waren die vom pU eingereichten Studien RGH-MD-04 und RGH-MD-16 aus Sicht des IQWiG nicht geeignet zur Ableitung des Zusatznutzens, da die Möglichkeit einer flexiblen Dosisanpassung während der Studien nicht bestand. Eine patientenindividuelle Optimierung der untersuchten Therapien war daher nicht möglich, das starre Dosierungsregime entspricht aus Sicht des IQWiG nicht der klinisch üblichen Vorgehensweise.

In der Langzeitbehandlung/Rückfallprophylaxe berücksichtigte das IQWiG die beiden Studien RGH-188-005 und A002-A7 im Vergleich zu Risperidon bei Patienten mit stabiler chronischer Schizophrenie und überwiegender Negativsymptomatik. Die Studie A002-A7 konnte nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, da die Rate der vorzeitigen Therapieabbrüche sehr hoch und auch bedeutsam unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen war und aus den Studienunterlagen sich kein nachvollziehbarer Grund dafür ergab. Aufgrund der signifikanten Verbesserung unter Cariprazin im Endpunkt psychosoziales Funktionsniveau (PSP-Gesamtscore) in der RGH-188-005-Studie ergab sich für die Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Cariprazin im Vergleich zur ZVT (3).

Im Rahmen der mündlichen Anhörung forderte der G-BA den pU auf, verwertbare Daten zum Endpunkt Akathisie aus der Studie RGH-188-005 nachzureichen. Die Bewertung dieser Daten führte aber nicht zu einer Änderung der Aussage des IQWiG zum Zusatznutzen von Cariprazin, da sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte (4).

- **Stellungnahme der AkdÄ:** Die AkdÄ stimmte dem IQWiG zu, dass der Zusatznutzen in der Akutbehandlung nicht belegt ist, wies aber darauf hin, dass die vom IQWiG bemängelte fehlende Möglichkeit zur individuellen Dosisanpassung – wenn auch metho-

disch nachvollziehbar – in ihrer Ausschließlichkeit nicht gerechtfertigt ist. Für gut kontrollierte und zulassungsrelevante Studien zu einer definierten Fragestellung ist eine permanente Dosisanpassung über einen breiten Dosisbereich unter Beibehaltung der Verblindung praktisch nicht durchführbar. Eine beschränkte Anpassung, wie sie in der Studie RGH-188-005 vorgenommen wurde, ist aus Sicht der AkdÄ als angemessen zu bewerten. Bei Cariprazin ist zudem eine häufige und kurzfristige Dosisanpassung aufgrund der langen Eliminationshalbwertszeit unwirksam und unangebracht.

In der Studie zur Langzeitbehandlung/Rückfallprophylaxe bei Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik erreichten 69,2 % der Patienten im Cariprazin-Arm und 58,1 % der Patienten im Risperidon-Arm eine mindestens 20-prozentige Verbesserung der Negativsymptomatik, gemessen anhand des PANSS-FNS (OR 2,08; 95 % CI 1,30–3,31;  $p = 0,0022$ ). Der Effekt ist aus Sicht der AkdÄ als spezifisch und nicht verzerrt anzusehen, da Verzerrungen durch psychotische, depressive und extrapyramidalmotorische Symptome ausgeschlossen wurden. Dieser statistisch signifikante Unterschied ist daher aus Sicht der AkdÄ – im Gegensatz zur Einschätzung des IQWiG – patientenrelevant.

Die AkdÄ wies zudem darauf hin, dass die Frage, ob ein beobachteter Effekt klinisch relevant ist, keine rein statistische Frage ist, sondern dass sie auch aus dem klinischen Kontext heraus zu bewerten ist. Der beobachtete statistisch signifikante Unterschied entspricht mit einer Effektgröße von 0,31 einem kleinen bis mittelgroßen Effekt (5). Es muss aber auch berücksichtigt werden, dass primäre Negativsymptome und kognitive Störungen das größte therapeutische Problem bei der Behandlung der Schizophrenie darstellen und die soziale, berufliche und familiäre Prognose der Patienten und damit ihre Lebensqualität bestimmen. Eine therapeutische Wirkung auf Negativsymptome ist dementsprechend von hoher Patientenrelevanz. Die Effektgröße für die psychosoziale Funktion ist mit 0,48 ( $p < 0,0002$ ; PSP) mittelgroß (5). Es sprachen 11 % mehr Patienten auf Cariprazin als auf Risperidon an, entsprechend einer Number needed to treat (NNT) von 9 (6). Zur Rückfallhäufigkeit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen keine validen Daten vor.

Bezüglich der Schadensendpunkte wie unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE, schwere UE vom Grad  $\geq 3$ , Therapieabbrüche aufgrund UE sowie UE von besonderem Interesse (häufige UE, schwerwiegende SUE und Klasseneffekte) bestanden keine signifikanten Unterschiede. Akathisie trat unter Cariprazin numerisch häufiger auf (8,3 % vs. 5,2 %), dagegen bestehen Anhaltspunkte für ein günstigeres Schadensprofil bezüglich QT-Zeit-Verlängerung, metabolischen Parametern und Prolaktinerhöhung. Insgesamt ist aus Sicht der AkdÄ ein höherer Schaden für Cariprazin nicht belegt. In der Gesamtschau bestand daher ein mindestens geringer Zusatznutzen für die Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik. Die qualitative Ergebnissicherheit war aus Sicht der AkdÄ mäßig, da lediglich eine Studie zur Negativsymptomatik mit einem kleinen Effekt vorlag, sodass ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen vorlag (7).

- **Beschluss des G-BA:** Der G-BA beschloss, dass in der Langzeitbehandlung/Rückfallprophylaxe für Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik aufgrund des statistisch signifikanten Effekts von Cariprazin im Endpunkt psychosoziales Funktionsniveau

ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen besteht. Zusätzlich wurden die Ergebnisse bezüglich des Gesamteindrucks der Krankheitsschwere (anhand der Clinical global Impression Skala) unterstützend einbezogen. Die klinische Relevanz der Effekte im Endpunkt Negativsymptomatik (PANSS-Negativskala und PANSS-FNS) war aus Sicht des G-BA fraglich. In der Gesamtbetrachtung wurden die Effekte von Cariprazin als bisher gegenüber der ZVT nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet. Aufgrund des randomisierten und verblindeten Designs der Studie RGH-188-005 wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse als gering und die Aussagesicherheit daher als Hinweis eingestuft.

In der Akutbehandlung sowie in der Langzeitbehandlung von Patienten ohne überwiegende Negativsymptomatik beschloss der G-BA, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist (8).

Tabelle 1: Ergebnisse der Nutzenbewertung von Cariprazin

| Wirkstoff   | Indikation   | Dossierbewertung des IQWiG  | Stellungnahme der AkdÄ  | Addendum des IQWiG   | Beschluss des G-BA vom 04.10.2018                 |
|---|--|---|---|--|---|
| Cariprazin (Reagila®)                             | <b>Akutbehandlung</b> der Schizophrenie bei Erwachsenen                          | Zusatznutzen <u>nicht belegt</u>                                      | Zusatznutzen <u>nicht belegt</u>                                  | Bewertung der vom pU nachgereichten Daten zum Endpunkt Akathisie: Die nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Cariprazin nicht. | Zusatznutzen <u>nicht belegt</u>                  |
|   | <b>Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe</b> der Schizophrenie bei Erwachsenen | A: Anhaltspunkt für einen <u>nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</u> | A: Anhaltspunkt für einen <u>mindestens geringen Zusatznutzen</u> |  | A: Hinweis auf einen <u>geringen Zusatznutzen</u> |
|   | A: Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik                                |   |   |  |   |
| B: Patienten ohne überwiegende Negativsymptomatik | B: Zusatznutzen <u>nicht belegt</u>  | B: Zusatznutzen <u>nicht belegt</u>                                   | B: Zusatznutzen <u>nicht belegt</u>                               |  |   |

Literatur

- 1 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie PuND: S3-Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1 – Behandlungsleitlinie Schizophrenie. November 2005: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/038-009k\\_S3\\_Schizophrenie\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-009k_S3_Schizophrenie_01.pdf) (letzter Zugriff: 25. September 2018). Kurzfassung, gültig bis November 2010.
- 2 Recordati Pharma GmbH: Fachinformation "Reagila® Hartkapseln". Stand: Dezember 2017.
- 3 IQWiG-Berichte – Nr. 646: Cariprazin (Schizophrenie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/2018/a18-25-cariprazin-schizophrenie-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v-9568.html>. Letzter Zugriff: 10. Oktober 2018.
- 4 IQWiG-Berichte – Nr. 662: Cariprazin (Schizophrenie) – Addendum zum Auftrag A18-50: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/2018/a18-50-cariprazin-schizophrenie-addendum-zum-auftrag-a18-25-10286.html>. Letzter Zugriff: 10. Oktober 2018.
- 5 Marder SR, Daniel DG, Alphas L et al.: Methodological issues in negative symptom trials. Schizophr Bull 2011; 37: 250-254.
- 6 Leucht S, Davis JM: Schizophrenia, primary negative symptoms, and soft outcomes in psychiatry. Lancet 2017; 389: 1077-1078.
- 7 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Stellungnahme zu Cariprazin (Schizophrenie), Nr. 646, Auftrag A18-25, Version 1.0, Stand: 12. Juli 2018: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Cariprazin/Cariprazin-EB.pdf>. Letzter Zugriff: 10. Oktober 2018.
- 8 Gemeinsamer Bundesausschuss: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cariprazin. 4. Oktober 2018. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5293/2018-10-04\\_AM-RL-XII\\_Cariprazin\\_D-354\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5293/2018-10-04_AM-RL-XII_Cariprazin_D-354_TrG.pdf). Letzter Zugriff: 10. Oktober 2018.

Dieser Artikel wurde am 13. November 2018 vorab online veröffentlicht.

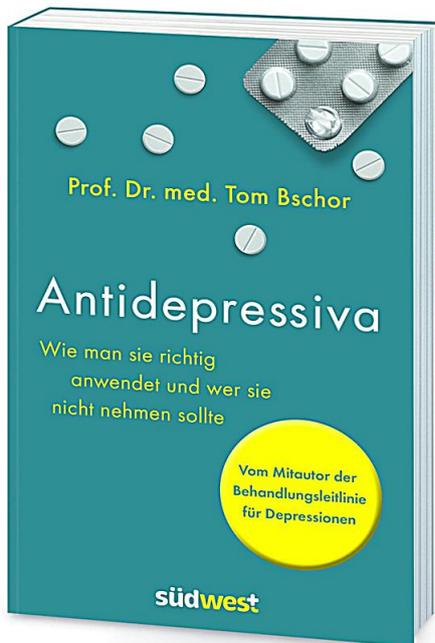
## Rezensionen

### „Antidepressiva – Wie man sie richtig anwendet und wer sie nicht nehmen sollte“

Tom Bschor, Südwest Verlag (München) 2018.  
Hardcover, 224 Seiten, ISBN: 978-3-517-09736-7

Depressionen betreffen viele Menschen. Dem nun erschienenen Ratgeber zufolge haben etwa sieben Prozent aller Menschen in den vergangenen zwölf Monaten an einer Depression gelitten. Zu den typischen Symptomen gehört eine gedrückte Stimmungslage, die sich in Traurigkeit oder Niedergeschlagenheit äußern kann, aber auch in einem Gefühl, dass gar keine Gefühle mehr wahrgenommen werden können. Typisch ist auch ein Verlust von Freude und Interesse, der dazu führen kann, dass Dinge, die bislang Freude gemacht haben, vernachlässigt werden. Erschwerend kommt häufig ein Mangel an Antrieb und Energie hinzu, der sich in einem Gefühl der Erschöpfung zeigen kann, sodass alltägliche Dinge nur noch mit großer Anstrengung bewältigt werden können. Diese und weitere Symptome können zu einem großen Leidensdruck bei Patienten führen. Immer mehr von ihnen werden daher mit Antidepressiva behandelt. Dabei gibt es zahlreiche Fallstricke zu beachten, die im vorliegenden Buch adressiert werden.

Köberle, U.



Im ersten Teil des Buches wird zunächst in laienverständlicher Sprache dargestellt, was wissenschaftlich unter einer Depression verstanden wird, wie häufig depressive Erkrankungen sind, wie sie entstehen und wie sie verlaufen. Die verschiedenen Gruppen von Antidepressiva werden vorgestellt, ihr Wirkmechanismus erläutert und Nebenwirkungen diskutiert. Ausführlich und sachlich geht der Autor auf die eher geringe Wirkstärke und den Placeboeffekt ein, ohne jedoch unkritisch Antidepressiva abzulehnen.

Der zweite Teil des Buches gibt Hinweise, wie Antidepressiva korrekt angewendet werden. Dies beginnt mit der zentralen Frage „Ist es überhaupt eine

Depression?“, denn nur dann ist eine medikamentöse antidepressive Behandlung sinnvoll. Es werden Argumente für und gegen eine medikamentöse Therapie geliefert wie z. B. die jeweiligen individuellen Vorerfahrungen mit Antidepressiva. Ein ausführliches Ka-

pitel widmet sich alternativen bzw. ergänzenden therapeutischen Maßnahmen. Diese umfassen neben der Licht-, Wach- und Psychotherapie auch Hinweise zur Tagesstrukturierung, zu Sport und Bewegung, zur Selbsthilfe und zur Förderung eines guten Schlafs. Schließlich werden mögliche Strategien diskutiert, was zu tun ist, wenn ein Antidepressivum nicht hilft. Bei manchen Patienten kann ein Absetzen sinnvoll sein. Unter bestimmten Bedingungen können aber auch eine höhere Dosierung, der Wechsel auf ein anderes Antidepressivum oder die Kombination bzw. die Ergänzung mit anderen Arzneimitteln (z. B. Lithiumaugmentation) sinnvoll sein. Verschiedene Behandlungsschritte können standardisiert nach Stufenplänen erfolgen, auf die am Ende des Buches eingegangen wird.

Prof. Dr. Tom Bschor ist Chefarzt einer großen psychiatrischen Abteilung einer Berliner Klinik mit langjähriger klinischer und wissenschaftlicher Erfahrung im Bereich depressiver Erkrankungen. Er ist Mitautor der deutschen Behandlungsleitlinie für Depressionen, stellvertretender Vorsitzender der Berliner Gesellschaft für Psychiatrie und Neurologie und Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.

Im vorliegenden Buch ist es Prof. Bschor hervorragend gelungen, das komplexe Thema der Depression und der Behandlung mit Antidepressiva auf wissenschaftlichem Niveau, dabei jedoch gut verständlich auch für Laien darzustellen. Der klar strukturierte Aufbau erleichtert den Überblick. Hilfreich sind zahlreiche Vergleiche mit anschaulichen Beispielen aus anderen Lebensbereichen. Das Buch soll Betroffenen und deren Angehörigen helfen, die Erkrankung Depression besser zu verstehen und sich eine eigene Meinung zur Behandlung zu bilden.

**Zusammenfassend** liegt hier ein exzellent aufbereiteter Ratgeber zur Behandlung mit Antidepressiva vor, dessen Lektüre nicht nur Betroffenen, sondern allen Interessierten zu empfehlen ist.

#### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

Dr. med. Ursula Köberle, Berlin  
ursula.koeberle@akdae.de

## In eigener Sache

# Europäische Fälschungsschutzrichtlinie und ihre Umsetzung in Deutschland

## Falsified Medicines Directive und its implementation in Germany

### Zusammenfassung

Die Fälschungsschutzrichtlinie (2011/62/EU) sieht ab Februar 2019 für viele Arzneimittel in der Europäischen Union obligatorische Sicherheitsmerkmale – ein individuelles Erkennungsmerkmal und eine Vorrichtung gegen Manipulation – auf der Umverpackung vor. Die End-to-End-Verifikation ermöglicht die Echtheitsprüfung mit dem Ziel, Patienten besser vor gefälschten Arzneimitteln in der legalen Vertriebskette zu schützen. In diesem Artikel wird die Umsetzung in Deutschland vorgestellt.

### Abstract

The Falsified Medicines Directive (2011/62/EU) is to require obligatory safety features – a unique identifier and an anti-tampering device – on the outer packaging of many medicines in the European Union from February 2019. The end-to-end verification will guarantee medicine authenticity in order to protect patients from falsified medicines in the legal distribution chain. This article describes the implementation in Germany.

### Rechtlicher Rahmen

Im Juli 2011 verabschiedete die Europäische Kommission (EC) die sogenannte Fälschungsschutzrichtlinie (2011/62/EU vom 8. Juni 2011; Falsified Medicines Directive) mit dem Ziel, Patienten in Europa besser vor gefälschten Arzneimitteln in der legalen Vertriebskette zu schützen. Anlass dafür waren etliche Fälle gefälschter Arzneimittel, die trotz der vorhandenen strengen Kontrollen immer wieder in der legalen Vertriebskette aufgedeckt worden waren (1). Die Richtlinie sieht die Einführung harmonisierter europäischer Maßnahmen zur Bekämpfung von Arzneimittelfälschungen vor, zu denen gehören u. a.:

- obligatorische Sicherheitsmerkmale auf der Umverpackung von Arzneimitteln
- ein gemeinsames, EU-weites Logo zur Kennzeichnung legaler Versand- bzw. Internetapotheken
- strengere Vorschriften für die Einfuhr von Arzneimittelwirkstoffen
- strengere Anforderungen an die Dokumentation für Großhändler.

Die technischen und organisatorischen Vorgaben zur Umsetzung der Fälschungsschutzrichtlinie wurden in der delegierten Verordnung (EU) Nr. 2016/161 konkretisiert (2). Damit sind sie aufgrund des Unionsrechts für alle Mitgliedstaaten automatisch und ohne nationale Umsetzung verbindliche, allgemeingeltende Regeln.

### Vorgaben der delegierten Verordnung

Die wichtigste Maßnahme ist die „Echtheitsprüfung“ von Arzneimitteln in der legalen Vertriebskette, die anhand von zwei Sicherheitsmerkmalen erfolgen soll:

- ein individuelles Erkennungsmerkmal („unique identifier“), das die Überprüfung der Echtheit und die Identifizierung einer einzelnen Arzneimittelpackung ermöglicht
- eine Vorrichtung gegen Manipulation („anti-tampering device“, Erstöffnungsschutz, Originalitätsverschluss), mit der erkennbar ist, ob die äußere Verpackung eines Arzneimittels bereits geöffnet bzw. manipuliert wurde.

Das individuelle Erkennungsmerkmal beinhaltet vier Datenelemente: ein Produktcode, eine Seriennummer, die Chargenbezeichnung und das Verfalldatum (Abbildung 1). Im Produktcode ist in Deutschland u. a. die Pharmazentralnummer (PZN) des Arzneimittels enthalten, die eine eindeutige Identifikation von Fertigarzneimittelnamen, Darreichungsform, Wirkstärke, Packungsgröße und Verpackungsart ermöglicht. In anderen europäischen Ländern kann der Produktcode z. B. eine Kostenerstattungsnummer enthalten.

Die Seriennummer besteht aus einer maximal 20-stelligen Folge numerischer oder alphanumerischer Zeichen, die zufällig erstellt wird. Als Datenträger für das individuelle Erkennungsmerkmal fungiert ein zweidimensionaler Data Matrix Code, der die maschinelle Lesung (Abscannen) der Daten erlaubt.



**Abbildung 1: Musterpackung eines Arzneimittels mit individuellem Erkennungsmerkmal**  
(Quelle: securPharm e. V.)

Die Vorrichtung gegen Manipulation muss von jedem pharmazeutischen Unternehmer (pU) selbst umgesetzt werden. Das können z. B. mit Klebepunkten, Klebesiegeln oder perforierten Öffnungsglaschen versiegelte Packungen sein, die eine Überprüfung ermöglichen, ob die Faltschachtel unversehrt ist.

### Welche Arzneimittel sind betroffen?

Mit Sicherheitsmerkmalen zu versehen sind alle Humanarzneimittel, die verschreibungspflichtig und nicht als Ausnahme in der „White list“ (Anhang I der delegierten Verordnung (EU) 2016/161) aufgeführt sind. Zu den Ausnahmen gehören aktuell u. a.: homöopathische Arzneimittel, Radionuklide, medizinische Gase, Arzneimittel für neuartige Therapien, Allergenextrakte, Kontrastmittel und Lösungen für die parenterale Ernährung. Alle anderen verschreibungspflichtigen Arzneimittel müssen die Sicherheitsmerkmale tragen und bei der Abgabe an Patienten verifiziert werden.

Einige wenige nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel sind in der „Black List“ (Anhang II der delegierten Verordnung (EU) 2016/161) benannt und damit zusätzlich von der Verifizierungspflicht umfasst. Aktuell sind das nur Arzneimittel mit dem Wirkstoff Omeprazol in den Wirkstärken 20 mg und 40 mg. Andere nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel dürfen die Sicherheitsmerkmale nicht tragen, sie können aber können zum Schutz der Patienten mit Vorrichtungen zum Erkennen einer möglichen Manipulation versehen werden (3).

### Umsetzung in der Praxis: End-to-End-Verifizierung

Ab dem 9. Februar 2019 dürfen pU verifizierungspflichtige Arzneimittel nur noch dann für den Verkehr freigeben, wenn diese Arzneimittelpackungen die zwei erforderlichen Sicherheitsmerkmale tragen. Beim Verpacken der Arzneimittel werden die Verkaufspackungen durch den pU mit den Sicherheitsmerkmalen versehen. Dabei wird für jede Packung eine individuelle Seriennummer generiert, die zusammen mit der PZN, Chargenbezeichnung und dem Verfalldatum in klarer Schrift und als Data Matrix Code auf die Packung aufgedruckt wird. Diese Daten werden vom pU in ein europaweites Datenbanksystem der pharmazeutischen Industrie hochgeladen.

Die Verifikation des Arzneimittels – also die Überprüfung, ob es ein echtes oder gefälschtes Medikament ist – erfolgt durch Abscannen vom Data Matrix Code und den damit ausgelösten Abgleich mit der Datenbank der pharmazeutischen Industrie. Dieser Schritt soll in der Apotheke vor der Abgabe an einen Patienten erfolgen. Die Rückmeldung gibt an, ob die zu verifizierende Kombination der Sicherheitsmerkmale tatsächlich existiert und wenn ja, wie der dort vermerkte Status der Packung ist. Bei Abgabe in der Apotheke wird die jeweilige Packung als entsprechend „abgegeben“ in der Datenbank eingetragen, also ausgebucht, die Seriennummer ist damit verbraucht. Sollte nochmal eine Packung mit der gleichen Nummer abgefragt werden, so würde die Software dies erkennen und das Arzneimittel als Fälschung melden. Die Verifikationsanfragen aus den Apotheken werden dabei anonymisiert über einen separaten Apothekenserver bearbeitet und weitergeleitet, damit der Datenschutz gewährleistet wird (Abbildung 2).

Falls die Rückmeldung erfolgt, dass die Verifizierung des Arzneimittels fehlgeschlagen ist, muss von einem möglichen Fälschungsverdacht ausgegangen werden. Die betroffene Packung muss separiert und darf nicht abgegeben werden.

### Umsetzung in Deutschland

In Deutschland haben sich die Verbände der pharmazeutischen Unternehmen, des Großhandels und der Apothekerschaft zu der nicht gewinnorientierten Stakeholder-Organisation securPharm e. V. zusammengeschlossen, um die Umsetzung der Fälschungsschutzrichtlinie technisch und organisatorisch zu begleiten und das System zur Echtheitsprüfung von Arzneimitteln aufzubauen (4).

### Folgen für die ärztliche Praxis

Ärzte sind primär nicht von der Umsetzung der Fälschungsschutzrichtlinie in Deutschland betroffen. Ärztemuster müssen vom pU vor der Abgabe an den Arzt aus dem System ausgebucht werden.

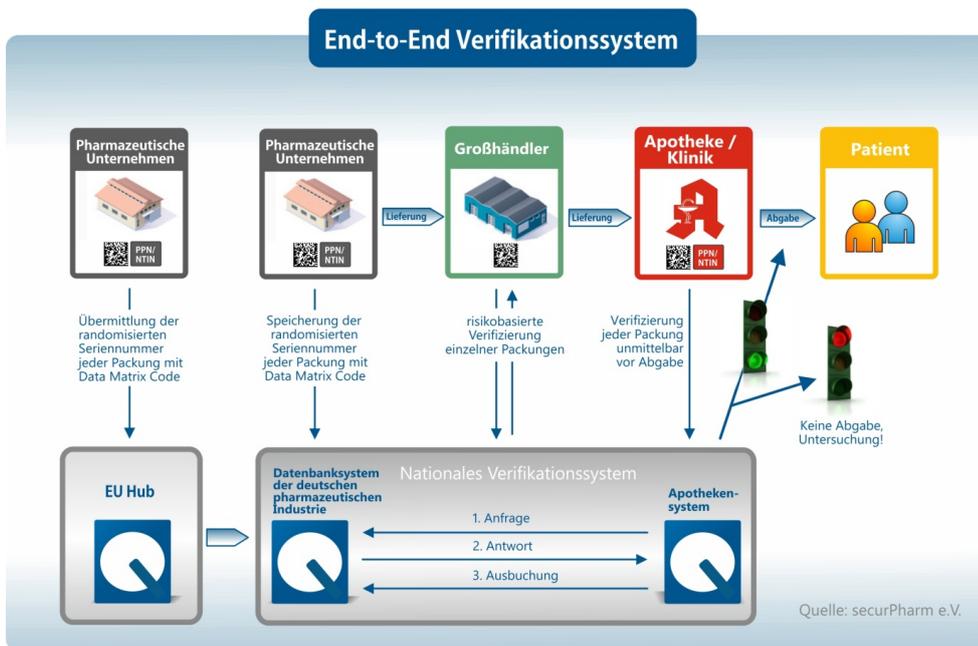


Abbildung 2: Das End-to-End-Verifikationssystem (Quelle: securPharm e. V.)

Arzneimittelpackungen, die vor dem Stichtag 9. Februar 2019 für das Inverkehrbringen freigegeben wurden, dürfen bis zum Ende ihrer Verfalllaufzeit abgegeben werden, unabhängig davon, ob sie die Sicherheitsmerkmale tragen oder nicht. Dies könnte dazu führen, dass ein und dasselbe Arzneimittel in drei verschiedenen Ausprägungen gleichzeitig im Markt verfügbar ist:

- ohne Sicherheitsmerkmale und ohne Vorrichtung gegen Manipulation
- mit Sicherheitsmerkmalen, aber bereits vor dem Stichtag in den Verkehr gebracht und daher nicht in der Datenbank der pharmazeutischen Industrie
- mit Sicherheitsmerkmalen und in der Datenbank der pharmazeutischen Industrie.

Das kann für Patienten verwirrend sein, sodass sie möglicherweise Rat bei ihrem Arzt suchen. Es ist auch zu erwarten, dass sich bei einigen Arzneimittel die „Aufmachung“ ändert: z. B. veränderte Größe und Form der Faltschachtel oder verändertes Design der Faltschachtel. Auch dies könnte zu Unsicherheit bei den Patienten führen.

Des Weiteren sind – insbesondere in der Anfangszeit – technische Probleme und Störungen nicht auszuschließen, die sich negativ auf die Arzneimittelversorgung auswirken könnten. Wenn z. B. aufgrund einer technischen Störung die Daten eines pU nicht in die Datenbank hochgeladen wurden oder nicht in der Datenbank freigeschaltet wurden, dann könnten Arzneimittel bei der Abgabe in der Apotheke irrtümlich als Fälschungen eingestuft werden, die nicht abgegeben werden dürfen. Auch könnten Handhabungsfehler in der Apotheke (z.B. doppeltes Abscannen) einen Fehlalarm auslösen. Bei einem nicht so häufig verordneten Arzneimittel, das nicht in großer Menge vorrätig gehalten wird, könnte eine solche Störung (theoretisch) einen kurzfristigen Versorgungsengpass bedingen. Auch in solchen Fällen könnten sich verunsicherte Patienten an ihre Ärzte wenden.

## Literatur

- 1 Europäische Kommission: Falsified medicines: [https://ec.europa.eu/health/human-use/falsified\\_medicines\\_de](https://ec.europa.eu/health/human-use/falsified_medicines_de). Letzter Zugriff: 26. September 2018.
- 2 Delegierte Verordnung (EU) 2016/161 der Kommission vom 2. Oktober 2015 zur Ergänzung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates durch die Festlegung genauer Bestimmungen über die Sicherheitsmerkmale auf der Verpackung von Humanarzneimitteln: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1537957832797&uri=CELEX:32016R0161>. Letzter Zugriff: 26. September 2018.
- 3 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und Paul-Ehrlich-Institut Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel: Gemeinsame Bekanntmachung zur Umsetzung des Artikels 54a Absatz 5 Satz 3 der Richtlinie 2001/83/EG zur Vorrichtung gegen Manipulationen (anti-tampering device). Stand: 11. April 2017. Veröffentlicht am 26. April 2017, BAnz AT 26.04.2017 B3.
- 4 <http://www.securpharm.de>. Letzter Zugriff: 26. September 2018.

## Weitere Informationen

[https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Arzneimittelinformationen/Arzneimittelfaelschungen/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Arzneimittelinformationen/Arzneimittelfaelschungen/_node.html)

[https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/bulletin-zur-arzneimittelsicherheit/2018/3-2018.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=10](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/bulletin-zur-arzneimittelsicherheit/2018/3-2018.pdf?__blob=publicationFile&v=10)

Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft

Dieser Artikel wurde am 14. November 2018 vorab online veröffentlicht.

# Medizinische Apps: Vorsicht vor dem Einfluss kommerzieller Interessen der Hersteller

Medical apps: Beware of the influence of commercial interests of manufacturers

## Zusammenfassung

Smartphone-Applikationen (Apps) zum Thema Gesundheit und Fitness sind mittlerweile weit verbreitet. Der Einsatz einer Gesundheits- oder Medizin-App sollte zu einem direkten gesundheitlichen Nutzen für den Anwender führen. Finanzielle Interessen, z. B. von pharmazeutischen Unternehmen und Herstellern von Medizinprodukten, können Apps beeinflussen. Hersteller bzw. Anbieter sollten verpflichtet werden, verschiedene Basisdaten zur App offenzulegen, darunter Angaben zur Finanzierung, zur Werbepolitik und zu Interessenkonflikten.

## Abstract

Smartphone applications (apps) on health and fitness are now widely used. Using a health or medical app should result in a direct health benefit for the user. Financial interests may influence apps, eg. of pharmaceutical companies and manufacturers of medical devices. Manufacturers or providers should be required to disclose various basic data about the app, including information on financing, advertising policy and conflicts of interest.

Klemperer, D.  
Schott, G.  
Aly, A.-F.  
Lieb, K. für den  
Fachausschuss für  
Transparenz  
und Unabhängigkeit  
der AkdÄ<sup>1</sup>

## Einleitung

Smartphone-Applikationen (Apps) zum Thema Gesundheit und Fitness sind mittlerweile weit verbreitet (1). Fast jeder zweite Smartphone-Nutzer (45 %) verwendet bereits Gesundheits-Apps. Ebenso viele (45 %) können sich vorstellen, dies künftig zu tun. Vom Smartphone-Hersteller vorinstallierte Apps tragen zur Verbreitung bei. Der Einsatz einer Gesundheits- oder Medizin-App sollte zu einem direkten gesundheitlichen Nutzen für den Anwender führen. Wir möchten auf die Gefahr hinweisen, dass finanzielle Interessen z. B. von pharmazeutischen Unternehmen und Herstellern von Medizinprodukten Apps beeinflussen und Vorschläge zum Umgang mit diesem Problem machen.

## Definitionen

Eine verbindliche Definition von Gesundheits- und Medizin-Apps gibt es bisher nicht. Die AG Digital Health des Deutschen Netzwerks Versorgungsforschung hat folgenden Vorschlag formuliert (2):

- Gesundheits-Apps sind Apps, die sich an interessierte Verbraucher richten. Sie sollen in präventiver Absicht genutzt werden und helfen, den Lebensstil gesundheitsförderlich zu gestalten oder in diese Richtung zu verändern. Zu diesen Apps zählen z. B. viele Entspannungs-, Bewegungs-, Fitness- und Ernährungs-Apps. Auch Apps, die Wissen zu Gesundheitsvorsorge oder Krankheiten vermitteln, z. B. Gesundheitslexika, oder die über Vorsorge- und Impfleistungen aufklären, zählen zu den Gesundheits-Apps. Im englischen Sprachraum werden diese Apps meist als Health Apps bezeichnet.

<sup>1</sup> weitere Mitglieder des Fachausschusses:

Prof. Dr. med. Christopher Baethge, Prof. Dr. med. Rudolf W. C. Janzen, Prof. Dr. med. Johannes Köbberling, Prof. Dr. med. Thomas Lempert, Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Prof. Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen.

- Medizin-Apps richten sich an Patienten oder deren Angehörige. Es sind Apps, die zur Unterstützung der „Selbstbefähigung“ genutzt werden und bei der Bewältigung z. B. von chronischen Krankheiten eingesetzt werden. Dazu zählen z. B. digitale Patienten- und Symptomtagebücher. Auch Apps, die sich an Angehörige von Heilberufsgruppen (Ärzte, Pflegekräfte, Therapeuten) richten und von diesen im Praxis- oder Klinikalltag genutzt werden, z. B. medizinische Nachschlagewerke, Entscheidungshilfen mit Leitlinienempfehlungen oder Apps mit Dosisumrechnungstabellen, sollen den Medizin-Apps zugeordnet werden. Im englischen Sprachraum werden Medizin-Apps meist als Medical Apps bezeichnet.

### Apps als Medizinprodukte

Apps sind laut Medizinproduktegesetz (MPG) als Medizinprodukte zu regulieren, wenn sie die Erkennung, Verhütung, Überwachung, Behandlung oder Linderung von Krankheiten zum Ziel haben (3). Das je nach Risikoklasse zu durchlaufende EU-Konformitätsverfahren erlaubt keine Aussage über Nutzen und Risiken einer Medizin-App.

Die Einstufung in Risikoklassen erfolgt über die Zweckbestimmung. Einem mittleren, hohen bzw. sehr hohen Risiko wird Software zugeordnet, die dazu bestimmt ist, „Informationen zu liefern, die zu Entscheidungen für diagnostische oder therapeutische Zwecke herangezogen werden“ bzw. Software, „die für die Kontrolle von physiologischen Prozessen bestimmt ist“, während bei allen anderen Apps von einem geringen Risiko ausgegangen wird (4). Eine App für Atemübungen wäre z. B. der Risikoklasse I (ohne Risiko) zuzuordnen, eine Software zur Steuerung kardialer Ablationen der Risikoklasse III (hohes Risiko).

Die Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse ist im SGB V in § 137h geregelt und im Medizinproduktegesetz (MPG) in Verbindung mit der Medizinprodukteverfahrenbewertungsverordnung (MeMBV) (3;5;6). Das MPG fordert den Nachweis der Eignung von Medizinprodukten für den vorgesehenen Verwendungszweck durch eine klinische Bewertung (§ 19 MPG) (3).

### Interessen und Interessenkonflikte

Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass stets der gesundheitliche Benefit der Nutzer im Vordergrund der Entwicklung von medizinischen Apps steht. Die Apps dürften weit überwiegend von Einzelpersonen oder Firmen mit der Absicht der direkten oder indirekten Gewinnerzielung entwickelt werden. Indirekt ist eine Gewinnerzielung, bei der die Nutzer nicht mit Geld sondern – sozusagen – mit persönlichen Daten bezahlen, welche der Besitzer der App für eigene Zwecke sammelt oder an andere verkauft.

Wie Gesundheitsdaten für sekundäre Zwecke und auch finanzielle Vorteile genutzt werden können, zeigt ein Beispiel aus Australien: Dort konnten Patienten mit einer App unter Angabe medizinischer Informationen einen Termin bei einem Arzt buchen (7). Kontaktdaten von Patienten mit Arbeitsplatzverletzungen und Verkehrsunfällen wurden umgehend an eine Rechtsanwaltskanzlei weitergeleitet, die Mandanten suchte, um Schadensersatzansprüche geltend zu machen. Die Patienten hatten der Weitergabe von Daten in den Nutzungsbedingungen zugestimmt, die um ein „collection statement“ erweitert wor-

den war. Diese Vorgabe konnte nicht geändert werden. Die Kanzlei nahm dadurch Anwaltsgebühren in Höhe von 500.000 australischen Dollar ein.

Über die Nutzung von Patientendaten hinaus bieten medizinische Apps die Möglichkeit der direkten Beeinflussung von Patienten, aber auch von Ärzten. Schon eine zunächst unbedeutend wirkende Entscheidung wie die Auswahl eines Scores kann eine vom Hersteller gewünschte Bevorzugung des eigenen Produktes ermöglichen. Wie eine App zur Bevorzugung des eigenen Produkts führen kann, verdeutlicht beispielsweise die App mit dem Namen „NOAC-Advisor“, die Ärzten bei der oralen Antikoagulation von Patienten in verschiedenen Indikationen helfen soll (8). Die Entwicklung der App wurde von einem pharmazeutischen Unternehmen gefördert, das Zulassungsinhaber eines neuen oder direkten oralen Antikoagulans (DOAK) ist. Vitamin-K-Antagonisten (VKA) werden in der App beispielsweise beim Vorhofflimmern nur als Mittel der 2. Wahl aufgeführt – Empfehlungen, die VKA in dieser Indikation als mindestens gleichwertig mit DOAK einschätzen, werden nicht berücksichtigt (9).

Dazu kommt, dass die große Mehrzahl der Gesundheits- und Medizin-Apps ohne Einschaltung medizinischer Expertise zur Anwendung kommen dürfte, wie z. B. Verschreibung durch einen Arzt. Informationen darüber, wie Medizin-Apps hoher Risikoklasse an die Nutzer gelangen, liegen zwar nicht vor, es ist jedoch davon auszugehen, dass eine Information der Nutzer über Nutzen und Risiken der Anwendungen wie vom Patientenrechtgesetz gefordert (10) und in der Gute Praxis Gesundheitsinformation ausgeführt (11), nicht sichergestellt ist.

## Transparenz

Basisangaben, die Produzenten von Gesundheits- und Medizin-Apps bereitstellen sollten, hat das Aktionsforum Gesundheitsinformationssystem e. V. zusammengestellt: So sollten Informationen zum Nutzen, zu Einschränkungen und Risiken einer Gesundheits- oder Medizin-App transparent, umfassend und verständlich an prominenter Stelle und noch vor dem Download vorgehalten werden (12). Ist eine Sekundärverwertung von Daten des Nutzers geplant, sollte ein Warnhinweis eingefügt und eine Zustimmung verlangt werden. Um die Einschätzung der Qualität einer App zu erleichtern, sollten Quellenangaben und Informationen zur Qualifikation und zu Interessenkonflikten der Autoren dokumentiert sein. Außerdem sollten Angaben zur Finanzierung der App, zur Werbepolitik und zum Datenschutz präsent sein. Das Fraunhofer-Institut hat einen Browser mit weiteren Kriterien entwickelt, der beispielsweise von Fachgesellschaften genutzt werden kann, um medizinische Apps einheitlich und umfassend zu bewerten (13).

## Kriterien zur Nutzenbewertung

Grundsätzlich erfolgt die Nutzenbewertung über die unterschiedlichen Technologien hinweg nach denselben Methoden. Ein Sonderstatus für die Technologie App wäre nicht begründbar.

Ausschlaggebend für die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung ist der Zweck der App. Zwar ist ein einheitliches Verfahren zur Einordnung konkreter Produkte in die Risikoklassen von Medizinprodukten noch zu definieren. Schon jetzt dürfte aber

deutlich sein, dass eine App wie z. B. ein ICD-Diagnose-Finder keine Bewertung erfordert. Handelt es sich um Gesundheitsinformationen im Zusammenhang mit einer medizinischen Entscheidung, ist die Gute Praxis Gesundheitsinformation anzuwenden. Der Nutzen von Apps zu Fragen von Therapie, Therapieentscheidungen, Überwachung und Selbstmanagement sollte anhand von patientenrelevanten Endpunkten, der Effektstärke und der klinischen Relevanz im geeigneten Vergleich untersucht und bewertet werden (14;15).

Als Beispiel sei eine App zur Erhöhung der körperlichen Aktivität genannt, deren Effektivität in einer randomisierten kontrollierten Studie gezeigt wurde (16). Zweihundert erwachsene Teilnehmer der Framingham-Kohorte wurden in zwei Gruppen randomisiert, die Interventionsgruppe erhielt eine Schrittzähler-Applikation mit einer Spielkomponente, die Kontrollgruppe erhielt keine Intervention. Primärer Endpunkt war der Anteil der Tage, an denen die Probanden selbst gesetzte Bewegungsziele erreichten.

## Fazit für die Praxis

Bei der Entwicklung von Apps steht nicht immer der gesundheitliche Nutzen der Anwender im Vordergrund, sondern auch das kommerzielle Interesse der Hersteller/Anbieter bzw. ihr Interesse an den Daten der Nutzer. Hersteller bzw. Anbieter sollten verpflichtet werden, verschiedene Basisdaten zur App offenzulegen, darunter Angaben zur Finanzierung, zur Werbepolitik und zu In-

teressenkonflikten. Bei der Bewertung des Nutzens von Gesundheits- und Medizin-Apps sind dieselben Maßstäbe anzulegen wie bei anderen medizinischen Interventionen. Prinzipien guter wissenschaftlicher Praxis und biomedizinischer Forschung müssen streng eingehalten werden, um eine zuverlässige und valide Datenbasis zu schaffen.

## Literatur

- 1 Bitkom Research: Fast jeder Zweite nutzt Gesundheits-Apps: <https://www.bitkom.org/Presse/Presseinformation/Fast-jeder-Zweite-nutzt-Gesundheits-Apps.html> (letzter Zugriff: 1. Oktober 2018). Pressemitteilung vom 5. Mai 2017.
- 2 Kramer U, Borges U, Fischer F et al.: Gesundheits-Apps: Nutzen schaffen, Nutzen evaluieren. Memorandum der AG Digital Health im Deutschen Netzwerk Versorgungsforschung e. V. (DNVF). Erscheint in Kürze.
- 3 Medizinproduktegesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 7. August 2002 (BGBl. I S. 3146), das zuletzt durch Artikel 7 des Gesetzes vom 18. Juli 2017 (BGBl. I S. 2757) geändert worden ist: <https://www.gesetze-im-internet.de/mpg/>. Letzter Zugriff: 1. Oktober 2018.
- 4 Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates: Regel 11: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=uriserv:Oj.L\\_.2017.117.01.0001.01.DEU](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=uriserv:Oj.L_.2017.117.01.0001.01.DEU). Letzter Zugriff: 1. Oktober 2018.
- 5 Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 4 des Gesetzes vom 17. August 2017 (BGBl. I S. 3214) geändert worden ist: [https://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5](https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5). Letzter Zugriff: 1. Oktober 2018.
- 6 Medizinprodukteverfahrenbewertungsverordnung vom 15. Dezember 2015 (BGBl. I S. 2340): <https://www.gesetze-im-internet.de/membv>. Letzter Zugriff: 1. Oktober 2018.
- 7 McGrath P, Blumer C, Story Carter J: Medical Appointment booking app HealthEngine sharing clients' personal information with lawyers: <https://www.abc.net.au/news/2018-06-25/healthengine-sharing-patients-information-with-lawyers/9894114> (letzter Zugriff: 1. Oktober 2018). ABC News Australia vom 26. Juni 2018.
- 8 App4advice: NOAC Advisor App <https://www.dapt-info.com/noac/>. Letzter Zugriff: 1. Oktober 2018.
- 9 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Leitfaden: Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern: Empfehlungen zum Einsatz der neuen Antikoagulantien Dabigatran (Pradaxa®) Apixaban (Eliquis®), Edoxaban (Lixiana®) und Rivaroxaban (Xarelto®). 2., überarbeitete Auflage. Berlin: AkdÄ, 2016.

(Zitate 10–16 siehe folgende Seite.)

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

Prof. Dr. med. David Klemperer, Regensburg  
david.klemperer@hs-regensburg.de

Dr. med. Gisela Schott, MPH, Berlin  
gisela.schott@akdae.de

Dr. med. Amin-Farid Aly, Berlin  
amin-farid.aly@baek.de

Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz  
(für den Fachausschuss für Transparenz und  
Unabhängigkeit der AkdÄ)  
klaus.lieb@unimedizin-mainz.de

- 10 Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten vom 20. Februar 2013. Bundesgesetzblatt Jahrgang 2013 Teil I Nr. 9, ausgegeben zu Bonn am 25. Februar 2013: [https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav#\\_\\_bgbl\\_\\_%2F%2F\\*%5B%40attr\\_id%3D%27bgbl113s0277.pdf%27%5D\\_\\_1542274477295](https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav#__bgbl__%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl113s0277.pdf%27%5D__1542274477295). Letzter Zugriff: 1. Oktober 2018.
- 11 Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e. V. (DNEBM): Gute Praxis Gesundheitsinformation. Ein Positionspapier des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin e. V.: <https://www.ebm-netzwerk.de/pdf/publikationen/gpgi2.pdf> (letzter Zugriff: 1. Oktober 2018). Version 2.0 vom 21. Juli 2016.
- 12 Aktionsforum Gesundheitsinformationssystem e. V. (afgis): Gesundheits-Apps: <https://www.afgis.de/standards/gesundheits-app-fact-sheet> (letzter Zugriff: 1. Oktober 2018). Stand: 12. Juli 2015.
- 13 Das Fraunhofer-Institut für Offene Kommunikationssysteme FOKUS: APPKRI Kriterien für Gesundheits-Apps: <https://ehealth-services.fokus.fraunhofer.de/BMG-APPS/>. Letzter Zugriff: 1. Oktober 2018.
- 14 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit Im Gesundheitswesen (IQWiG): Allgemeine Methoden 5.0: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf) (letzter Zugriff: 1. Oktober 2018). Köln, 10. Juli 2017.
- 15 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Analyse klinischer Prüfungen von Medizinprodukten. Arbeitspapier; IQWiG-Bericht Nr. 569 (Auftrag: GA14-05, Version 1.0): [https://www.iqwig.de/download/GA14-05\\_Analyse-klinischer-Pruefungen-von-Medizinprodukten\\_Arbeitspapier\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/GA14-05_Analyse-klinischer-Pruefungen-von-Medizinprodukten_Arbeitspapier_V1-0.pdf) (letzter Zugriff: 1. Oktober 2018). Köln, 15. Dezember 2017.
- 16 Patel MS, Benjamin EJ, Volpp KG et al.: Effect of a game-based intervention designed to enhance social incentives to increase physical activity among families: The BE FIT randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2017; 177: 1586-1593.

Dieser Artikel wurde am 28. November 2018 vorab online veröffentlicht.

# Verfahren der frühen Nutzenbewertung – Stellungnahmen der AkdÄ

## Einführung

Mit Wirkung zum 1. Januar 2011 ist das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) nach § 35a SGB V in Kraft getreten, es regelt u. a. die Preisbildung für neu zugelassene Arzneimittel. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat den Auftrag erhalten, den Zusatznutzen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen im Vergleich zum Therapiestandard zu bewerten. Bevor der G-BA einen Beschluss fasst, der Eingang in die Arzneimittel-Richtlinie nehmen wird und auf dessen Grundlage die Preisverhandlungen zwischen pharmazeutischem Hersteller und der GKV beginnen, wird ein Stellungnahmeverfahren (schriftlich und mündlich) durchgeführt.

Über den Ablauf des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung wurde in AVP 1/2016 berichtet: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201601/043h/>.

## Stellungnahmen der AkdÄ

Die AkdÄ als Sachverständige der medizinischen Wissenschaft und Praxis wurde vom G-BA durch Beschluss als stellungnahmeberechtigte Organisation bestimmt (§ 92 Abs. 3a SGB V).

Die AkdÄ-Stellungnahmen werden auf der Homepage der AkdÄ veröffentlicht (<https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/>) und am Tag der mündlichen Anhörung beim G-BA über den AkdÄ-Newsletter „AkdÄ News“ an die Abonnenten versendet.

Zu ausgewählten versorgungsrelevanten Wirkstoffen findet sich nach Beschlussfassung durch den G-BA in AVP in der Rubrik „Update – Neue Arzneimittel“ eine Zusammenfassung: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/>.

Die AkdÄ hat sich im Zeitraum 2011 bis 2018 an insgesamt 111 Verfahren beteiligt (siehe Tabelle 1).

### Tabelle 1:

#### Verfahren der Nutzenbewertung, zu denen die AkdÄ eine Stellungnahme abgegeben hat (Zeitraum 2011 bis 2018)

| Nr.                 | Wirkstoff                      | Indikation  |
|---------------------|--------------------------------|---|
| <b>2011 (n = 2)</b> |                                |   |
| 01                  | <b>Ticagrelor</b> (Brilique™)  | Prävention atherothrombotischer Ereignisse              |
| 02                  | <b>Boceprevir</b> (Victrelis®) | chronische Hepatitis C                                  |
| <b>2012 (n = 9)</b> |                                |   |
| 03                  | <b>Fingolimod</b> (Gilenya®)   | Multiple Sklerose (RRMS; Vorbehandlung Beta-Interferon) |
| 04                  | <b>Eribulin</b> (Halaven®)     | Mammakarzinom (3 <sup>rd</sup> -line)                   |
| 05                  | <b>Apixaban</b> (Eliquis®)     | Prophylaxe venöser Thromboembolien                      |
| 06                  | <b>Fampridin</b> (Fampyra®)    | Multiple Sklerose (Verbesserung der Gehfähigkeit)       |
| 07                  | <b>Cabazitaxel</b> (Jevtana®)  | Prostatakarzinom (hormonrefraktär)                      |
| 08                  | <b>Telaprevir</b> (Incivo®)    | chronische Hepatitis C                                  |

| Nr.                  | Wirkstoff  | Indikation  |
|----------------------|--|---|
| 09                   | <b>Vemurafenib</b> (Zelboraf®)   | Melanom   |
| 10                   | <b>Vandetanib</b> (Caprelsa®)  | medulläres Schilddrüsenkarzinom   |
| 11                   | <b>Linagliptin</b> (Trajenta®)<br>(erneute Nutzenbewertung)  | Diabetes mellitus Typ 2   |
| <b>2013</b> (n = 17) |  |   |
| 12                   | <b>Saxagliptin/Metformin</b> (Komboglyze®)   | Diabetes mellitus Typ 2   |
| 13                   | <b>Crizotinib</b> (Xalkori®)   | nicht kleinzelliges Lungenkarzinom (2 <sup>nd</sup> -line)  |
| 14                   | <b>Dapagliflozin</b> (Forxiga®)  | Diabetes mellitus Typ 2   |
| 15                   | <b>Aflibercept</b> (Eylea®)  | neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration   |
| 16                   | <b>Apixaban</b> (Eliquis®)<br>(neues AWG)  | Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien   |
| 17                   | <b>Fidaxomicin</b> (Difclir®)  | Clostridium-Infektion   |
| 18                   | <b>Abirateronacetat</b> (Zytiga®)<br>(neues AWG)   | Prostatakarzinom (mCRPC), (nach Versagen der Androgenentzugstherapie, Chemotherapie noch nicht indiziert) |
| 19                   | <b>Aflibercept</b> (Zaltrap®)  | metastasiertes kolorektales Karzinom  |
| 20                   | <b>Sitagliptin</b> (Januvia®, Xelevia®)<br>(Bestandsmarkt)   | Diabetes mellitus Typ 2   |
| 21                   | <b>Saxagliptin</b> (Onglyza®)<br>(Bestandsmarkt)   | Diabetes mellitus Typ 2   |
| 22                   | <b>Vildagliptin</b> (Galvus®, Jalra®, Xiliarx®)<br>(Bestandsmarkt)   | Diabetes mellitus Typ 2   |
| 23                   | <b>Pertuzumab</b> (Perjeta®)   | Mammakarzinom (metastasiert)  |
| 24                   | <b>Linaclotid</b> (Constella®)   | Reizdarmsyndrom   |
| 25                   | <b>Lisdexamfetamindimesilat</b> (Elvanse®)   | ADHS (ab 6 Jahren)  |
| 26                   | <b>Saxagliptin</b> (Onglyza®)<br>(neues AWG)   | Diabetes mellitus Typ 2 (Monotherapie)  |
| 27                   | <b>Enzalutamid</b> (Xtandi®)   | Prostatakarzinom (mCRPC)  |
| 28                   | <b>Pomalidomid</b> (Imnovid®), (Orphan Drug)   | Multipl. Myelom (3 <sup>rd</sup> -line)   |
| <b>2014</b> (n = 16) |  |   |
| 29                   | <b>Teriflunomid</b> (Aubagio®)   | Multiple Sklerose (RRMS)  |
| 30                   | <b>Regorafenib</b> (Stivarga®)   | kolorektales Karzinom   |
| 31                   | <b>Afatinib</b> (Giotrif®)   | nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom  |
| 32                   | <b>Indacaterol/Glycopyrronium</b> (Ultibro®/Xoterna® Breezhaler®)  | COPD  |
| 33                   | <b>Ipilimumab</b> (Yervoy®)<br>(neues AWG)   | Melanom (1 <sup>st</sup> -line)   |
| 34                   | <b>Trastuzumab Emtansin</b> (Kadcyla®)   | Mammakarzinom   |
| 35                   | <b>Sofosbuvir</b> (Sovaldi®)   | chronische Hepatitis C (Erwachsene)   |
| 36                   | <b>Dapagliflozin/Metformin</b> (Xigduo®)   | Diabetes mellitus Typ 2   |
| 37                   | <b>Canagliflozin</b> (Invokana®)   | Diabetes mellitus Typ 2   |
| 38                   | <b>Dimethylfumarat</b> (Tecfidera®)  | Multiple Sklerose (RRMS)  |
| 39                   | <b>Ruxolitinib</b> (Jakavi®), (Orphan Drug)<br>(erneute Nutzenbewertung), (Überschreitung 50-Mio-EUR-Umsatzgrenze) | chronische myeloproliferative Erkrankungen  |

| Nr.                  | Wirkstoff   | Indikation   |
|----------------------|---|--|
| <b>2015</b> (n = 10) |   |  |
| 40                   | <b>Simeprevir</b> (Olysio®)   | chronische Hepatitis C   |
| 41                   | <b>Empagliflozin</b> (Jardiance®)   | Diabetes mellitus Typ 2  |
| 42                   | <b>Apixaban</b> (Eliquis®)<br>(neues AWG)   | Behandlung und Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien  |
| 43                   | <b>Nalmefen</b> (Selincro®)   | alkoholbedingte Erkrankungen   |
| 44                   | <b>Daclatasvir</b> (Daklinza®)  | chronische Hepatitis C   |
| 45                   | <b>Idelalisib</b> (Zydelig®)  | chronische lymphatische Leukämie, follikuläres Lymphom   |
| 46                   | <b>Lurasidon</b> (Latuda®)  | Schizophrenie  |
| 47                   | <b>Ledipasvir/Sofosbuvir</b> (Harvoni®)   | chronische Hepatitis C   |
| 48                   | <b>Enzalutamid</b> (Xtandi™)<br>(neues AWG)   | Prostatakarzinom (mCRPC), (nach Versagen der Androgenentzugstherapie, Chemotherapie noch nicht indiziert)      |
| 49                   | <b>Fingolimod</b> (Gilenya®)<br>(Neubewertung nach Fristablauf)   | Multiple Sklerose (RRMS; Vorbehandlung Beta-Interferon)  |
| 50                   | <b>Afatinib</b> (Giotrif®)<br>(Neubewertung nach Fristablauf)   | nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom   |
| 51                   | <b>Nivolumab</b> (Opdivo®)  | Melanom (Monotherapie)   |
| 52                   | <b>Edoxaban</b> (Lixiana®)  | 1. Prophylaxe von Schlaganfällen<br>2. Behandlung und Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien |
| 53                   | <b>Nivolumab</b> (Nivolumab BMS®)<br>(neues AWG)  | nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom   |
| 54                   | <b>Pembrolizumab</b> (Keytruda®)  | Melanom  |
| <b>2016</b> (n = 20) |   |  |
| 55                   | <b>Pomalidomid</b> (Imnovid®), (Orphan Drug)<br>(erneute Nutzenbewertung), (Überschreitung 50 Mio-EUR-Umsatzgrenze) | Multipl. Myelom (3 <sup>rd</sup> -line)  |
| 56                   | <b>Regorafenib</b> (Stivarga®)<br>(Neubewertung nach Fristablauf)   | kolorektales Karzinom  |
| 57                   | <b>Alirocumab</b> (Praluent®)   | Dyslipidämie   |
| 58                   | <b>Fingolimod</b> (Gilenya®)<br>(neues AWG)   | Multiple Sklerose (RRMS; Vorbehandlung: mindestens eine krankheitsmodifizierende Therapie)                     |
| 59                   | <b>Sacubitril/Valsartan</b> (Entresto®)   | Herzinsuffizienz   |
| 60                   | <b>Ibrutinib</b> (Imbruvica®), (Orphan Drug)<br>(erneute Nutzenbewertung), (Überschreitung 50 Mio-EUR-Umsatzgrenze) | chronisch lymphatische Leukämie, rezidiertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom, Morbus Waldenström           |
| 61                   | <b>Ramucirumab</b> (Cyramza®)<br>(neues AWG)  | nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom   |
| 62                   | <b>Ramucirumab</b> (Cyramza®)<br>(neues AWG)  | Kolorektalkarzinom   |
| 63                   | <b>Empagliflozin/Metformin</b> (Synjardy®)  | Diabetes mellitus Typ 2  |
| 64                   | <b>Empagliflozin</b> (Jardiance®)<br>(erneute Nutzenbewertung)  | Diabetes mellitus Typ 2  |
| 65                   | <b>Idelalisib</b> (Zydelig®)<br>(Neubewertung nach Fristablauf)   | chronische lymphatische Leukämie   |

| Nr.                  | Wirkstoff  | Indikation   |
|----------------------|--|--|
| 66                   | <b>Ticagrelor</b> (Brilique®)<br>(neues AWG)   | Prävention atherothrombotischer Ereignisse (Myokardinfarkt in der Vorgeschichte) |
| 67                   | <b>Nivolumab</b> (Opdivo®)<br>(neues AWG)  | Nierenzellkarzinom   |
| 68                   | <b>Nivolumab</b> (Opdivo®)<br>(neues AWG)  | nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (mit nicht-plattenepithelialer Histologie)    |
| 69                   | <b>Elotuzumab</b> (Empliciti®)   | multiples Myelom (2 <sup>nd</sup> -line)   |
| 70                   | <b>Saxagliptin</b> (Onglyza®)<br>(Neubewertung nach Fristablauf), (Bestandmarkt)   | Diabetes mellitus Typ 2  |
| 71                   | <b>Saxagliptin/Metformin</b> (Komboglyze®)<br>(Neubewertung nach Fristablauf)  | Diabetes mellitus Typ 2  |
| 72                   | <b>Sitagliptin</b> (Januvia®, Xelevia®)<br>(Neubewertung nach Fristablauf), (Bestandmarkt)   | Diabetes mellitus Typ 2  |
| 73                   | <b>Sofosbuvir/Velpatasvir</b> (Epclusa®)   | chronische Hepatitis C   |
| 74                   | <b>Pembrolizumab</b> (Keytruda®)<br>(neues AWG)  | nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (2 <sup>nd</sup> -line)                       |
| <b>2017</b> (n = 14) |  |  |
| 75                   | <b>Opicapon</b> (Ongentys®)  | Parkinson-Krankheit  |
| 76                   | <b>Ceritinib</b> (Zykadia®)<br>(Neubewertung nach Fristablauf)   | nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (2 <sup>nd</sup> -line)                       |
| 77                   | <b>Palbociclib</b> (Ibrance®)  | Mammakarzinom  |
| 78                   | <b>Elbasvir/Grazoprevir</b> (Zepatier®)  | chronische Hepatitis C   |
| 79                   | <b>Pembrolizumab</b> (Keytruda®)<br>(neues AWG)  | nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (1 <sup>st</sup> -line)                       |
| 80                   | <b>Ixekizumab</b> (Taltz®)   | Plaque-Psoriasis   |
| 81                   | <b>Tenofovirafenamid</b> (Vemlidy®)  | chronische Hepatitis B   |
| 82                   | <b>Osimertinib</b> (Targrisso®)<br>(Neubewertung nach Fristablauf)   | nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom   |
| 83                   | <b>Pembrolizumab</b> (Keytruda®)<br>(neues AWG)  | Hodgkin-Lymphom (klassisches)  |
| 84                   | <b>Nivolumab</b> (Opdivo®)<br>(neues AWG)  | Urothelkarzinom  |
| 85                   | <b>Glecaprevir/Pibrentasvir</b> (Maviret®)   | chronische Hepatitis C   |
| 86                   | <b>Daratumumab</b> (Darzalex®), (Orphan Drug)<br>(erneute Nutzenbewertung), (Erstbewertung neues AWG),<br>(Überschreitung 50-Mio-EUR-Umsatzgrenze) | Multiples Myelom (Kombitherapie nach mindestens einer Vortherapie)               |
| 87                   | <b>Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir</b> (Vosevi®)   | chronische Hepatitis C   |
| 88                   | <b>Brodalumab</b> (Kyntheum®)  | Plaque-Psoriasis   |
| <b>2018</b> (n = 23) |  |  |
| 89                   | <b>Dimethylfumarat</b> (Skilarence®)<br>(neues AWG)  | Plaque-Psoriasis   |
| 90                   | <b>Sofosbuvir</b> (Sovaldi®)<br>(neues AWG)  | chronische Hepatitis C (12–17 Jahre)   |
| 91                   | <b>Obinutuzumab</b> (Gazyvaro®), (Orphan Drug)<br>(neues AWG)  | follikuläres Lymphom (nicht vorbehandelte Patienten)                             |
| 92                   | <b>Cladribin</b> (Mavenclad®)  | Multiple Sklerose (RMS)  |

| Nr. | Wirkstoff  | Indikation   |
|-----|--|--|
| 93  | <b>Dupilumab</b> (Dupixent®)   | atopische Dermatitis                                       |
| 94  | <b>Abirateronacetat</b> (Zytiga®)<br>(neues AWG)                                 | Prostatakarzinom (mHSPC)                                   |
| 95  | <b>Alectinib</b> (Alecensa®)<br>(neues AWG)                                      | nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (1 <sup>st</sup> -line) |
| 96  | <b>Dapagliflozin</b> (Forxiga®)<br>(erneute Nutzenbewertung § 14)                | Diabetes mellitus Typ 2                                    |
| 97  | <b>Dapagliflozin/Metformin</b> (Xigduo®)<br>(erneute Nutzenbewertung § 14)       | Diabetes mellitus Typ 2                                    |
| 98  | <b>Lumacaftor/Ivacaftor</b> (Orkambi®)<br>(neues AWG)                            | zystische Fibrose (ab 6 Jahren)                            |
| 99  | <b>Ocrelizumab</b> (Ocrevus®)  | Multiple Sklerose (RMS, PPMS)                              |
| 100 | <b>Ixekizumab</b> (Taltz®)<br>(neues AWG)  | Psoriasis-Arthritis  |
| 101 | <b>Evolocumab</b> (Repatha®)<br>(erneute Nutzenbewertung §14)                    | Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie           |
| 102 | <b>Emicizumab</b> (Hemlibra®)  | Hämophilie A   |
| 103 | <b>Cariprazin</b> (Reagila®)   | Schizophrenie  |
| 104 | <b>Extrakt aus Cannabis sativa</b> (Sativex®)<br>(Neubewertung nach Fristablauf) | Spastik bei Multipler Sklerose                             |
| 105 | <b>Ertugliflozin/Sitagliptin</b> (Steglujan®)                                    | Diabetes mellitus Typ 2                                    |
| 106 | <b>Bosutinib</b> (Bosulif®)<br>(neues AWG)                                       | chronische myeloische Leukämie (neu diagnostiziert)        |
| 107 | <b>Nivolumab</b> (Opdivo®)<br>(Neubewertung nach Fristablauf)                    | Melanom (in Kombination mit Ipilimumab)                    |
| 108 | <b>Pertuzumab</b> (Perjeta®)<br>(neues AWG)                                      | Mammakarzinom (adjuvante Behandlung)                       |
| 109 | <b>Tofacitinib</b> (Xeljanz®)<br>(neues AWG)                                     | Colitis ulcerosa   |
| 110 | <b>Tofacitinib</b> (Xeljanz®)<br>(neues AWG)                                     | Psoriasis-Arthritis  |
| 111 | <b>Nivolumab</b> (Opdivo®)<br>(neues AWG)  | Melanom (adjuvante Behandlung)                             |

Legt man die Gesamtzahl der Verfahren beim G-BA von 359 zugrunde, liegt die durchschnittliche Beteiligung der AkdÄ bei 31 % (siehe Abbildung 1).

Bei Betrachtung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, zu denen der G-BA Beschlüsse gefasst hat, steht das Therapiegebiet der onkologischen Erkrankungen mit 38 % an erster Stelle (Quelle: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4599/2018-07-19\\_G-BA\\_Geschaeftsbericht\\_2017.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4599/2018-07-19_G-BA_Geschaeftsbericht_2017.pdf), Seite 44). Die Beteiligungsraten der AkdÄ an den Stellungnahmeverfahren nach Therapiegebieten zeigt Abbildung 2.

Empfehlungen der AkdÄ für die Bewertung des Zusatznutzens sind Bestandteil der AkdÄ-Stellungnahmeverfahren und werden in einem Fazit festgehalten. Dabei resümierte die AkdÄ bei 47 % der 108 eingereichten Stellungnahmen den Zusatznutzen als nicht belegt (siehe Abbildung 3), wohingegen der G-BA diese Kategorie bei 41 % der 333 gefassten Entscheidungen beschloss (siehe Abbildung 4).

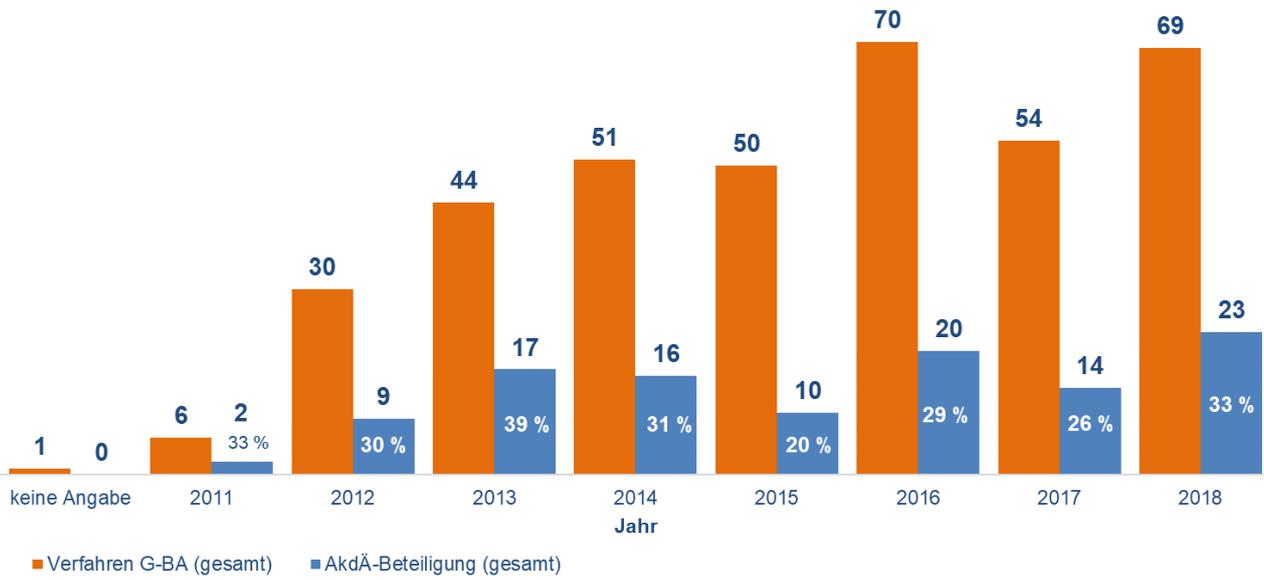


Abbildung 1: Jährliche Beteiligung der AkdÄ an den Verfahren der Nutzenbewertung (Angaben absolut und in %; Zeitraum 2011 bis 2018)

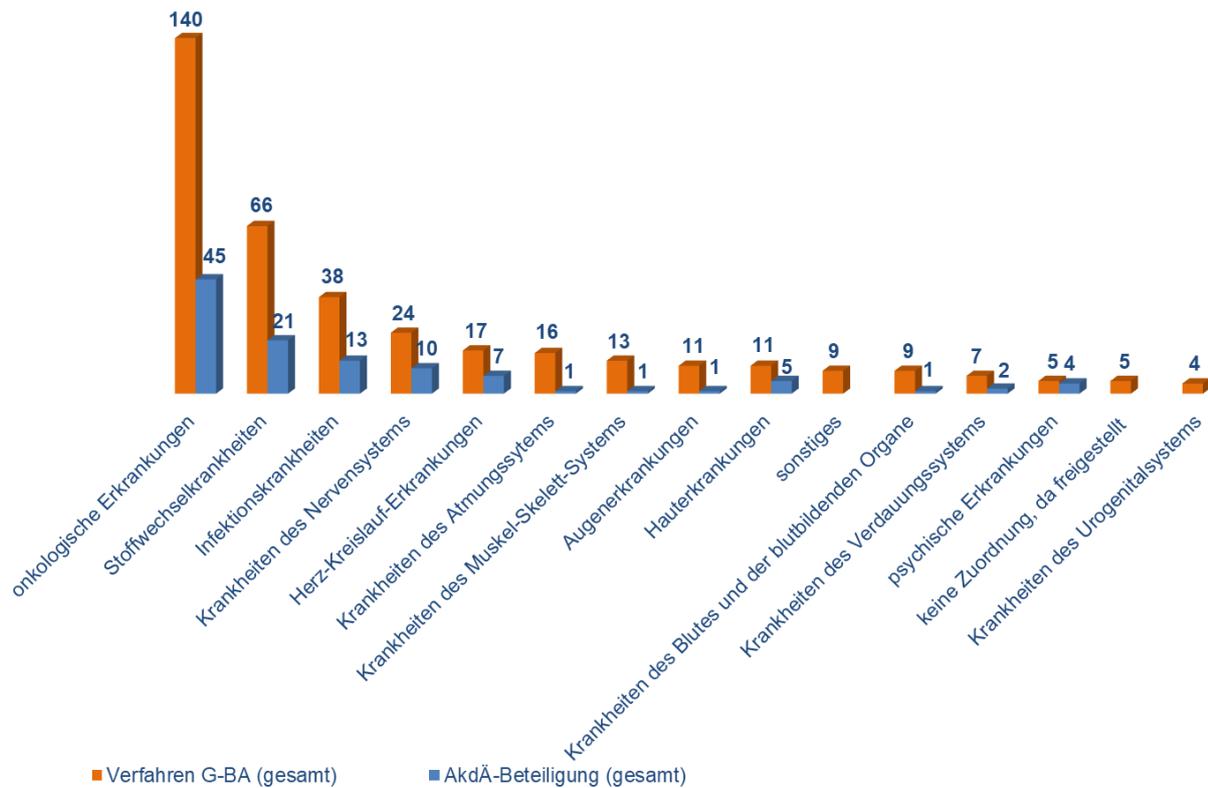
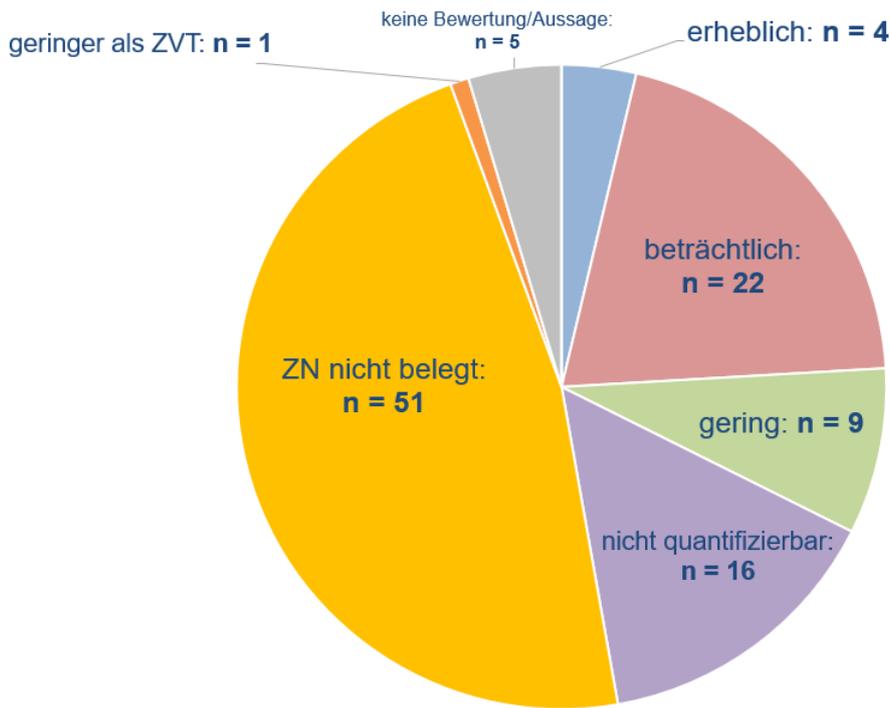
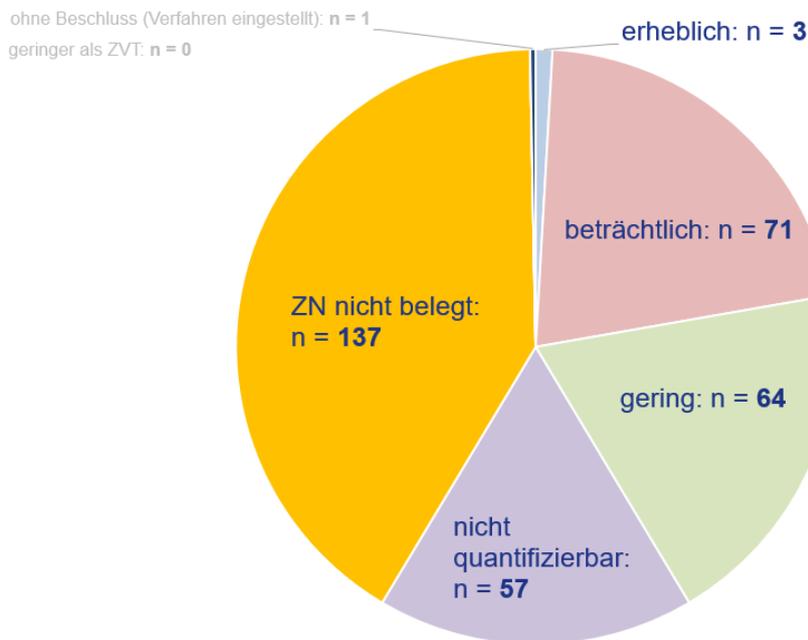


Abbildung 2: Beteiligung der AkdÄ an den Verfahren der Nutzenbewertung nach Therapiegebieten (Angaben absolut; Zeitraum 2011 bis 2018)



**Abbildung 3:**  
 AkdÄ-Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens (Angaben absolut; höchste Zusatznutzenkategorie je Verfahren; Zeitraum 2011 bis 2018; n = 108)



**Abbildung 4:**  
 Beschlüsse des G-BA zum Ausmaß des Zusatznutzens (Angaben absolut; höchste Zusatznutzenkategorie je Verfahren; Zeitraum 2011 bis 2018; n = 333)

In ihrem Fazit hat die AkdÄ bei 15 % ihrer Stellungnahmen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen empfohlen, der G-BA beschloss bei 12 % der Verfahren einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (siehe Abbildungen 3 und 4).

### **Experteneinschätzung des Verfahrens zur Nutzenbewertung**

Wir haben an den AkdÄ-Stellungnahmeverfahren häufig beteiligte AkdÄ-Mitglieder um ihre Einschätzung zum Verfahren der frühen Nutzenbewertung gebeten:

Im Ergebnis wird die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln als positiv und unverzichtbar angesehen. Begrüßt wird die mit der Veröffentlichung der Daten einhergehende Transparenz, die im Gegensatz zur Intransparenz der Preisverhandlungen zwischen gesetzlichen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen und der Nachvollziehbarkeit der Verhandlungsergebnisse bei der Preisbildung steht.

Gefordert wird die Bewertung ausgewählter Medikamente des Bestandsmarkts und übereinstimmend auch eine Nutzenbewertung zu einem späteren Zeitpunkt nach Markteinführung, wenn weitere Ergebnisse und Erfahrungen zum Nutzen und auch Nebenwirkungen zu den Wirkstoffen vorliegen.

Die bisherigen Erfahrungen zeigen, dass weder ein neuartiges Wirkprinzip oder eine innovative biochemische Struktur noch der Nachweis der pharmakologischen Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen der Zulassung garantieren, dass durch diesen Wirkstoff auch ein überzeugender, patientenrelevanter Zusatznutzen und damit ein therapeutischer Fortschritt erreicht wird.

### **AkdÄ-Stellungnahmen zum allgemeinen Verfahren der Nutzenbewertung**

Die AkdÄ hat sich in zahlreichen Stellungnahmen für eine Verbesserung des Verfahrens der (frühen) Nutzenbewertung von Arzneimitteln ausgesprochen. So hat sich die AkdÄ 2014 gegen die Beendigung der Bewertung von Arzneimitteln des Bestandsmarktes positioniert: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/Weitere/20141002.pdf>, die Darstellung der Beschlüsse des G-BA zur Nutzenbewertung in der Praxisverwaltungssoftware bzw. im Arzteinformationssystem kommentiert: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/BMG/20170703.pdf> und Vorschläge zur elektronischen Arzneimittelinformation unterbreitet: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/BMG/20181119.pdf>. Aktuelle Vorschläge zum AMNOG, insbesondere eine Positionierung gegen eine Sonderstellung der Orphan-Arzneimittel sind der Stellungnahme zum Referentenentwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) zu entnehmen: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/BMG/20181214.pdf>.

Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft

# Drug Safety Mail – Schnellinfo zu Arzneimittelrisiken für Ärzte

Nachdruck aus Praxisnachrichten der KBV vom 28. Februar 2019

Ärzte benötigen schnelle und kompakte Informationen über praxisrelevante Sicherheitsprobleme von Arzneimitteln. Mit den von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft regelmäßig veröffentlichten Drug Safety Mails sind Mediziner immer auf dem neuesten Stand.

Die Drug Safety Mails funktionieren wie ein flexibles Warnsystem. Sie informieren zeitnah über Rote-Hand-Briefe sowie andere aktuelle Erkenntnisse zur Arzneimittelsicherheit einschließlich Rückrufen von Arzneimitteln, wenn diese für den praktisch tätigen Arzt relevant sind. Dazu beobachtet die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Medien zur Arzneimittelsicherheit, filtert wichtige Informationen heraus und bringt sie in eine Form, die für den Drug Safety Newsletter geeignet ist. Ärzte können diesen kostenfrei abonnieren.

## Rasche Infos auch bei Rückrufen

Das Feedback auf den Newsletter ist der AkdÄ zufolge sehr gut. Derzeit gäbe es etwa 18.000 Abonnenten. Sie bekämen die neuesten Informationen in kompakter Form automatisch auf ihren Computer in die Praxis. Als beispielsweise im vorigen Jahr Blutdrucksenker mit dem Wirkstoff Valsartan zurückgerufen wurden, habe die AkdÄ sofort entsprechend informiert.

Mit dem Ziel, Ärzten einen komprimierten und schnellen Service zur Arzneimittelsicherheit zu bieten, ist das Format der Drug Safety Mails vor zehn Jahren entstanden. Meldungen werden nur versandt, wenn es einen aktuellen Anlass gibt – im Schnitt einmal in der Woche.

In den Drug Safety Mails werden jeweils die wichtigsten Informationen zu einer Sicherheitsfrage kurz zusammengefasst und meist mit einem Link zur Originalquelle versehen. Dies können beispielsweise Rote-Hand-Briefe sein oder Publikationen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte, des Paul-Ehrlich-Instituts oder anderer Arzneimittelbehörden wie der Europäischen Arzneimittel-Agentur.

## Rote-Hand-Briefe wichtige Grundlage

Eine wichtige Grundlage für den Newsletter bilden die Rote-Hand-Briefe. Damit informieren pharmazeutische Unternehmen die Angehörigen der Heilberufe über neu erkannte Arzneimittelrisiken, die eine unmittelbare Änderung der Verschreibungspraxis notwendig machen. Die Kennzeichnung mit dem Symbol der „roten Hand“ geht auf eine Initiative des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie zurück und wurde 1969 eingeführt. Die Briefe werden in der Regel mit den zuständigen Behörden abgestimmt.

Durch die Drug Safety Mails erreichen die Rote-Hand-Briefe einen breiteren, fachübergreifenden Medizinerkreis. Dagegen erfolgt die eigentliche Versendung der Briefe per Post zumeist nur an bestimmte Facharztgruppen.

---

### Kostenfrei abonnieren

Ärzte können sich [hier](https://www.akdae.de/Service/Newsletter/index.php) für die Drug Safety Mails anmelden und erhalten die neuesten Informationen zu Arzneimitteln kostenfrei und automatisch per E-Mail.

## Schulungsmaterial zu Arzneimitteln: Die Blaue Hand kennzeichnet Material, das von den Behörden geprüft und genehmigt wurde

*Rote-Hand-Briefe sind Ärzten vertraut: Sie informieren über neu erkannte Arzneimittelrisiken. Eine Blaue Hand kennzeichnet seit einiger Zeit Schulungsmaterial zu Arzneimitteln, das von den Behörden genehmigt wurde und deshalb nicht mit anderen (Werbe-)Broschüren gleichzusetzen ist.*

Eine Fachinformation ist die offizielle und verbindliche Informationsquelle für Ärzte zu einem Arzneimittel. Die Packungsbeilage ist das Pendant für den Patienten. Wenn Fachinformationen aufgrund von neuen Risikoinformationen geändert werden und dies eine unmittelbare Änderung der Verschreibungspraxis erforderlich macht, werden die Ärzte in Deutschland mit einem Rote-Hand-Brief informiert. Diese Briefe werden meist von den Behörden auf nationaler oder europäischer Ebene angeordnet. Sie werden dann von den jeweiligen Herstellern an die Fach(arzt)gruppen geschickt, die von den neuen Risikoinformationen betroffen sind.

Ergänzend gibt es das sogenannte Schulungsmaterial (engl. Educational Material), mit dem Ärzte, Apotheker und Patienten über einzelne Arzneimittel und ihre sichere Anwendung informiert werden sollen. Wie die Fachinformation und die Packungsbeilage ist es Bestandteil der Zulassung eines Arzneimittels. Das Schulungsmaterial soll die Fachinformation und Packungsbeilage ergänzen und Empfehlungen geben, wie sich ausgewählte Risiken für die Patienten bei Anwendung des betreffenden Arzneimittels so weit wie möglich vermeiden lassen. Es kann sich dabei um ganz unterschiedliche Materialien handeln wie beispielsweise Leitfäden und Checklisten für Ärzte oder Informationsbroschüren und Ausweise für Patienten. Es wird von den zuständigen Behörden vorgeschrieben, kontrolliert und genehmigt und vom jeweiligen Hersteller zur Verfügung gestellt.

Um behördlich genehmigtes Schulungsmaterial unmittelbar von anderen Infomaterialien mit werbendem Charakter unterscheiden zu können, wird es mit einem Blaue-Hand-Symbol und der Aufschrift „behördlich beauftragtes Schulungsmaterial“ versehen. Inzwischen wurde zu mehr als 200 Arzneimitteln Schulungsmaterial zur Verfügung gestellt. Die Verteilung an Ärzte und Apotheker erfolgt durch die jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer. Die Materialien können aber auch über die Websites der jeweils zuständigen Bundesoberbehörde heruntergeladen werden (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM, bzw. Paul-Ehrlich-Institut, PEI):

BfArM: [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/\\_node\\_Wirkstoff.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/_node_Wirkstoff.html)

PEI: <https://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/schulungsmaterial/schulungsmaterial-node.html>



## Fortbildung

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

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

- 23.03.2019** – 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)
- 27.04.2019** – Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit der Ärztekammer und der KV Hamburg  
10.00–13.00 Uhr  
Veranstaltungsort: Ärztekammer Hamburg, Weidestraße 122 b, 22083 Hamburg
- 06.05.2019** – Symposium im Rahmen des 125. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin „Pharmakotherapie aktuell“  
14:15–15:45 Uhr  
Tagungsort: RheinMain CongressCenter, Rheinstraße 20, 65185 Wiesbaden
- 06.05.2019** – Seminar – Vortrag im Rahmen der 73. Fort- und Weiterbildungswoche der Ärztekammer Westfalen-Lippe auf Borkum  
15.00–18.00 Uhr  
Weitere Informationen: <https://www.akademie-wl.de/akademie/fort-und-weiterbildungswochen/>
- 22.05.2019** – Kurs im Rahmen der Hausarztwoche der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung auf Norderney  
09.00–13.00 Uhr  
Weitere Informationen: <http://www.akademienordrhein.info/norderney/>
- 06.06.2019** – Vortrag im Rahmen der Langeooger Fortbildungswochen der Ärztekammer Niedersachsen  
09.00–09.45 Uhr  
Weitere Informationen: <https://www.aekn.de/fortbildung/langeooger-fortbildungswochen/>
- 12.06.2019** – Symposium im Rahmen der Medizinischen Fortbildungstage Thüringen  
15:00–18:00 Uhr  
Tagungsort: Kaisersaal Erfurt, Futterstraße 15/16, 99084 Erfurt
- 11.09.2019** – Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit der Ärztekammer und der KV Saarland  
15:00–18:00 Uhr  
Tagungsort: Kassenärztliche Vereinigung Saarland, Europaallee 7–9, 66113 Saarbrücken
- 30.10.2019** – Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit der Ärztekammer/KV und der Akademie für Fortbildung der Ärztekammer Westfalen-Lippe  
15:00–18:00 Uhr  
Tagungsort: Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe, Robert-Schimrigk-Straße 4–6, 44141 Dortmund

#### Wissenschaftliches Programm:

Antibiotika und ihre Resistenzen ■ Fallbeispiele zu Nebenwirkungen und Medikationsfehlern aus dem Spontanmeldesystem ■ Neue Arzneimittel 2018/2019 – eine kritische Bewertung ■ Arzneimittel mit Suchtpotenzial – wo beginnen Missbrauch und Abhängigkeit? ■ Besondere Risiken medikamentöser Therapie bei alten Menschen ■ Arzneimitteltherapie in Schwangerschaft und Stillzeit ■ Management von Polypharmazie ■ Therapie der Osteoporose unter Einbeziehung von Denosumab ■ Umgang mit Multimedikation

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:

**09.11.2019 – AkdÄ-Fortbildungstag**

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

|                 |  |                                 |
|-----------------|--|---------------------------------|
| ab 09.00 Uhr    | Registrierung  |                                 |
| 10.00–10.15 Uhr | Begrüßung  | Prof. Wilhelm-Bernhard Niebling |
| 10.15–11.00 Uhr | Vortrag: Unabhängige Arzneimittelinformationen   | Prof. Wolf-Dieter Ludwig        |
| 11.00–11.45 Uhr | Vortrag: Antibiotikatherapie   | Prof. Winfried Kern             |
| 11.45–12.30 Uhr | Vortrag: Multimedikation   | Prof. Kai Daniel Grandt         |
| 12.30–13.30 Uhr | Mittagspause   |                                 |
| 13.30–14.15 Uhr | Vortrag: Pharmakovigilanz<br>(u. a. was soll gemeldet werden?)   | PD Dr. Martina Pitzer           |
| 14.15–16.00 Uhr | Update: Was gibt es Neues in der...<br>• Onkologie (PD Dr. Sebastian Fetscher)<br>• Diabetologie (Dr. Andreas Klinger)<br>• Therapie der Depression (Prof. Tom Bschor)<br>Vorträge à 30 Minuten und Diskussion |                                 |
| 16.00–16.15 Uhr | Verabschiedung   | Prof. Wolf-Dieter Ludwig        |

Fortbildungspunkte sind bei der Ärztekammer Berlin beantragt.



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

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

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

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



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

## Impressum

### Herausgeber

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

### Redaktion

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

### Geschäftsstelle

Dr. med. Katrin Bräutigam  
Joachim Jordan (Online-Realisierung)  
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](mailto:avp@akdae.de)  
[www.avponline.de](http://www.avponline.de)  
[www.akdae.de](http://www.akdae.de)  
ISSN 0939-2017

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

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

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

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

Soweit in der vorliegenden Publikation Berufs-, Gruppen- und/oder Personenbezeichnungen Verwendung finden, ist stets auch die jeweils weibliche Form erfasst. Ausschließlich aus Gründen der Lesbarkeit wird in diesen Fällen auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet.

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2019

