



Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 49 – Ausgabe 3

September 2022

EDITORIAL

Außer Spesen nichts gewesen? 104

DAS AKTUELLE THEMA

Nicht lieferbar: Paracetamol- und Ibuprofen-haltige Fiebersäfte für Kinder 105

Adieu „-mab“! Neue Namen für die monoklonalen Antikörper 109

THERAPIE AKTUELL

Behandlung von Negativsymptomatik und kognitiven Beeinträchtigungen
bei Erwachsenen mit Schizophrenie 113

Osteogenesis imperfecta: Evidenz und Behandlungsstandard in Deutschland 118

ARZNEIMITTEL - KRITISCH BETRACHTET

Empagliflozin bei Herzinsuffizienz: neue Erkenntnisse? 124

FALLBERICHTE

Akutes Leberversagen und aplastische Anämie unter Ethinylestradiol/Levonorgestrel 128

Leberversagen nach Rosuvastatin 131

UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN

Herpes zoster nach COVID-19-Impfung 134

Eine seltene Komplikation bei einem häufig verordneten Medikament:
Junge Patientin mit einem Basaliom unter Infiximab-Therapie 137

KURZMELDUNGEN AUS DER PHARMAKOVIGILANZ

Nebenwirkungen aktuell 141

Blutung unter Rivaroxaban und NSAID 141

NEUE ARZNEIMITTEL

Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®)	142
Brolucizumab (Beovu®) – Indikationserweiterung	148

BEKANNTGABEN DÄB

„Aus der UAW-Datenbank“: Vitamin-D3-Überdosierung bei einem Säugling	151
--	-----

IN EIGENER SACHE

Neue Website der AkdÄ	154
Informationen der AkdÄ	155

Außer Spesen nichts gewesen?

Weniger geht kaum: „Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der optimierten Standardtherapie“. Das ist die ernüchternde Bewertung von Empagliflozin in seiner Indikation symptomatische, chronische Herzinsuffizienz durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (1;2). Das Ergebnis beider Bewertungen – bereits Anfang 2022 bei symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz und jetzt aktuell im September 2022 bei chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion – steht in erstaunlichem Widerspruch zu den Werbeaussagen zum Präparat, mit denen aktuell der pharmazeutische Hersteller die geneigte Ärzteschaft überzieht. Die nicht unbedingt für wissenschaftliche Neutralität bekannte Ärzte Zeitung jubelte geradezu: „Herzinsuffizienz: Bessere Prognose mit Empagliflozin“ (3).

Haben IQWiG (4;5), AkdÄ (6;7) und G-BA da irgendetwas übersehen? Der Artikel zum Thema in diesem Heft klärt die Leserinnen und Leser in präziser und gut verständlicher Form darüber auf, wie Ergebnisse klinischer Studien kritisch hinterfragt werden müssen, insbesondere wie nach Confoundern (störende methodische Faktoren, die Ergebnisse oder deren Interpretation verzerren können) gefahndet werden muss. Die SGLT-2-Inhibitoren wie Empagliflozin mögen eine Erweiterung der Möglichkeiten der Herzinsuffizienzbehandlung darstellen. Ein therapeutischer Durchbruch im Sinne einer Prognoseverbesserung (Morbidität und Mortalität) sind sie nicht.

Mit einem interessanten Fall akuter Hepatotoxizität von Rosuvastatin befasst sich ein weiterer Artikel dieser Ausgabe von AVP. Auch wenn bei unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen die Kausalität selten mit letzter Sicherheit konstatiert werden kann, lässt sich im berichteten Fall ein möglicher bis wahrscheinlicher kausaler Zusammenhang zwischen der Einnahme von Rosuvastatin und dem Leberversagen doch annehmen. Dies ist von praktischer Relevanz für die Ärzteschaft, denn das akute Leberversagen ist in der Fachinformation von Rosuvastatin bisher nicht als mögliche Nebenwirkung aufgeführt (8). Ganz im Gegensatz zu anderen Statinen, wie Atorvastatin, bei denen es als bekannte, wenn auch sehr seltene Nebenwirkung beschrieben wird (9). Der pharmakologische Wirkmechanismus der Statine ist nahezu identisch. Daher sollte auch bei Rosuvastatin auf Symptome eines Leberversagens geachtet werden, insbesondere bei der Neueinstellung von Patienten.

Nicht nur Kinder- und Jugendärzte dürfte der Beitrag zum aktuellen Status quo der systemischen Behandlung 12- bis 18-jähriger mit atopischer Dermatitis interessieren. Die als therapeutische Targets erkannten Cytokin-Signalwege werden nicht nur von monoklonalen Antikörpern wie Dupilumab und Tralokinumab adressiert, sondern auch von Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Baricitinib oder Upadacitinib. Weitere Wirkstoffe wie Lebrikizumab und Anrukinzumab stehen in den Startlöchern. Angesichts der Prävalenz der Erkrankung und fünfstelliger Jahrestherapiekosten ein lukrativer Markt für die pharmazeutische Industrie. Die Therapie dürfte nicht übersichtlicher werden.

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

Mühlbauer, B.

Literatur

- 1 G-BA: Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen (§ 35a SGB V) – Empagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz): https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8161/2022-01-06_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-704_TrG.pdf (letzter Zugriff: 18. September 2022). Berlin, 6. Januar 2022.
- 2 G-BA: Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen (§ 35a SGB V) – Empagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %): https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8821/2022-09-15_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-799_TrG.pdf (letzter Zugriff: 18. September 2022). Berlin, 15. September 2022.
- 3 HFpEF: Bessere Prognose mit Empagliflozin: <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/HFpEF-Bessere-Prognose-mit-Empagliflozin-428156.html> (letzter Zugriff: 18. September 2022). Ärzte Zeitung vom 23. Mai 2022.
- 4 IQWiG-Berichte – Nr. 1217: Empagliflozin (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Auftrag A21-93, Version 1.0: https://www.iqwig.de/download/a21-93_empagliflozin_nutzenbewertung-35a-sgb-v-1-0.pdf (letzter Zugriff: 18. September 2022). Stand: 13. Oktober 2021.
- 5 IQWiG-Berichte – Nr. 1382: Empagliflozin (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Auftrag A22-39, Version 1.0: https://www.iqwig.de/download/a22-39_empagliflozin_nutzenbewertung-35a-sgb-v-1-0.pdf (letzter Zugriff: 18. September 2022). Stand: 29. Juni 2022.
- 6 AkdÄ: Stellungnahme zu Empagliflozin, neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz, Nr. 716, Auftrag A21-93, Version 1.0: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Empagliflozin/Empagliflozin-IE.pdf (letzter Zugriff: 18. September 2022). Stand: 5. November 2021.
- 7 AkdÄ: Stellungnahme zu Empagliflozin, Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, Nr. 799, Auftrag A22-39, Version 1.0: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Empagliflozin/Empagliflozin-220721.pdf (letzter Zugriff: 18. September 2022). Stand: 21. Juli 2022.
- 8 AstraZeneca: Fachinformation „Crestor® 5 mg/10 mg/20 mg Filmtabletten“. Stand: März 2022.
- 9 Viatri Pharma: Fachinformation „Sortis® Filmtabletten“. Stand: Mai 2022.

Nicht lieferbar: Paracetamol- und Ibuprofen-haltige Fiebersäfte für Kinder

Paracetamol-Säfte als pädiatrische Darreichungsform sind seit Wochen in Deutschland nicht verfügbar und weder in den Vor-Ort-Apotheken noch im Versandhandel erhältlich. Theoretisch stünde Ibuprofen als Saft und Zäpfchen (z. B. Nurofen® und Generika) als eine mögliche Alternative zur Verfügung, allerdings sind diese mittlerweile, mutmaßlich infolge der Nichtverfügbarkeit von Paracetamol-Säften, auch nicht mehr erhältlich (1).

Information des BfArM

Im Zusammenhang mit der derzeit eingeschränkten Verfügbarkeit von Fiebersäften hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) nach eigener Information umfangreiche Recherchen und Prüfungen durchgeführt. Als Gründe wurden dabei der Rückzug eines Marktteilnehmers und auch eine Verteilproblematik identifiziert (2). Ein Lieferabriss soll nach Kenntnis des BfArM zu keinem Zeitpunkt eingetreten sein und die in den Markt im Direktvertrieb oder über den vollversorgenden Großhandel abgegebenen Warenmengen sollen in Summe den bisherigen durchschnittlichen Bedarf repräsentieren. Im Jahr 2022 sei der Bedarf an den betroffenen Arzneimitteln überproportional über den bisherigen durchschnittlichen Bedarf angestiegen, die Ursachen hierfür konnten aber bislang nicht befriedigend ermittelt werden.

In Abstimmung zwischen BfArM, dem GKV-Spitzenverband, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) und der ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände wurde daher als Kompensationsmaßnahme die Fertigung von individuellen Rezeptur Arzneimitteln auf ärztliche Verschreibung in Apotheken vorgeschlagen (2). Diese Maßnahme soll allerdings ausschließlich im Einzelfall zur Anwendung kommen, wenn der Krankheitszustand des Kindes eine Behandlung mit den in Rede stehenden Wirkstoffen erfordert.

Folgende Voraussetzungen wurden vereinbart:

- Der Fiebersaft wurde vom behandelnden Arzt / von der behandelnden Ärztin verschrieben.
- Die Nichtbeschaffbarkeit des verordneten Fertigarzneimittels ist in der Apotheke zu dokumentieren. Hierfür wird die Dokumentation in den Warenwirtschaftssystemen als ausreichend erachtet.
- Bei Nichtverfügbarkeit des verordneten Arzneimittels soll die Rücksprache zu medikamentösen Alternativen mit dem behandelnden Arzt / der behandelnden Ärztin erfolgen.
- Im Fall, dass die Gabe von Paracetamol- oder Ibuprofen-haltigen Fiebersäften medizinisch erforderlich ist, und mehrere Arzneimittel auf einem Rezept verordnet sind, ist ein neues Rezept über eine Rezeptur auszustellen.

Es wird Ärztinnen und Ärzten daher empfohlen, im Zeitraum der eingeschränkten Verfügbarkeit bei der Verordnung eines Paracetamol- oder Ibuprofen-haltigen Fiebersaftes jeweils ein separates Rezept auszustellen, das bei nicht Verfügbarkeit von der Apotheke mit einem Vermerk zur ersatzweisen Herstellung einer Rezeptur nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt/ der behandelnden Ärztin versehen wird.

Dicheva-Radev, S.

Rascher, W.

Literatur

- 1 Nicht versorgungsrelevant?! Warum Paracetamol-Saft nicht auf der Engpassliste des BfArM auftaucht. DAZ 2022; 162 (Heft 30): 10.
- 2 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Aktuelle Informationen des BfArM zur eingeschränkten Verfügbarkeit von Paracetamol- und Ibuprofen-haltigen Fiebersäften für Kinder: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Lieferengpaesse/mitteilung_fiebersaefte_kinder.html;jsessionid=C5EB05AD6B6A07F673AAB77F9717E98C.intranet251 (letzter Zugriff: 5. August 2022). Bonn, 2. August 2022.

- Die Taxierung der Rezeptur erfolgt nach Arzneimittelpreisverordnung. Dabei gelten die Regelungen der Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der AMPreisV).
- Das BfArM wird regelmäßig die Lieferfähigkeit der Unternehmen ermitteln und die Informationen zur Verfügung stellen.
- Der Nachweis einer längeren Nichtverfügbarkeit durch das BfArM kann einer regelmäßigen ärztlichen Verschreibung bei der Herstellung von Defekturen in der Apotheke gleichgesetzt werden.
- Der GKV-Spitzenverband wird die Krankenkassen informieren und dringend empfehlen, dass in dem Zeitraum der eingeschränkten Verfügbarkeit den Apotheken die Rezepturen von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet werden.
- Die ärztlichen Verschreibungen sollen im Rahmen der Wirtschaftlichkeitsprüfung gesondert berücksichtigt werden.

Fertigarzneimittel auf dem Markt

Paracetamol-Säfte werden derzeit nur noch von drei pharmazeutischen Unternehmen angeboten (siehe Tabelle 1); alle anderen Marktteilnehmer wie Paracetamol Saft Hexal® oder Paracetamol STADA Saft® sind seit längerer Zeit außer Vertrieb. Im Gegensatz dazu wird Ibuprofen-Saft zumindest von noch sieben pharmazeutischen Unternehmen vertrieben z. B. Nurofen Junior Fieber- und Schmerzsaft®, Dolormin für Kinder®, Ibuprofen AbZ Sirup®. Nicht viel besser ist die Marktlage bei den Zäpfchen: Paracetamol-Suppositorien für Kinder werden zwar von acht pharmazeutischen Unternehmen in unterschiedlichen Stärken (75–250 mg pro Zäpfchen) angeboten, Ibuprofen-Suppositorien aber nur von drei (75 bzw. 125 mg pro Zäpfchen) (siehe Tabelle 1) (3).

Weiterhin ist ein Pulver zum Einnehmen mit dem Wirkstoff Ibuprofen als Fertigarzneimittel in der Dosierung 200 oder 400 mg verfügbar, das wie Brausepulver direkt auf die Zunge gegeben wird. Das Pulver ist bei Kindern ab 20 kg Körpergewicht und sechs Jahren zugelassen (Ibu-Ratiopharm® direkt 200 mg Pulver zum Einnehmen). Dieses Arzneimittel lässt sich zudem nach Auskunft des Herstellers als Individualrezeptur zu Kapseln mit niedrigeren Dosierungen verarbeiten; die Kapseln können zur Verabreichung des Pulvers geöffnet werden (Quelle: persönliche Auskunft Ratiopharm).

Der pharmazeutische Unternehmer Ratiopharm, der Säfte und Zäpfchen mit Paracetamol und Ibuprofen vertreibt, kämpft derzeit wohl auch mit Lieferengpässen aufgrund von unerwartetem und stark erhöhtem Bedarf im Markt sowie Lieferverzögerungen seitens der Wirkstoffproduzenten. Laut eigener Auskunft stünden ihm derzeit keine Lagerbestände von Kinderschmerzmitteln zur Verfügung, die Produktion laufe aber auf Hochtouren (4).

Engpässe auch bei Elotrans® und Oralpädon®

Seit einigen Wochen sind zudem Fertigarzneimittel zur Rehydratation und Elektrolytsubstitution bei Durchfallerkrankungen nicht mehr erhältlich. Elotrans® und Oralpädon® beinhalten Glukose-Elektrolyt-Mischungen zur Herstellung einer Lösung zur Einnahme und werden bei Durchfallerkrankungen eingesetzt. Diese sind nach der Arzneimittel-Richtlinie (5) für Säuglinge, Kleinkinder und Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig. Als Grund für die Nichtverfüg-

Ein Defekturarzneimittel ist nach § 1a Absatz 9 ApBetrO ein Arzneimittel, das im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs im Voraus an einem Tag in bis zu 100 abgabefertigen Packungen oder in einer diesen entsprechenden Menge hergestellt wird. Die Herstellung in der Apotheke im Defekturmaßstab ist allerdings nach § 21 Abs. 2 Arzneimittelgesetz nur dann zulässig, wenn sie auf Grund nachweislich häufiger ärztlicher oder zahnärztlicher Verschreibung erfolgt.

3 Lauer-Taxe, Stand: 1. August 2022.

4 Keine Winterbevorratung mit Ratiopharm. Folge des Engpasses bei Kinderschmerzmitteln. DAZ 2022; 162 (Heft 29): 14.

5 Arzneimittel-Richtlinie, Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-714/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2022-01-18.pdf (letzter Zugriff: 5. August 2022. Stand: 18. Januar 2022).

Tabelle 1: In Deutschland vertriebene Schmerzmittel für Kinder mit Paracetamol oder Ibuprofen (Stand: 01.08.2022; (3))

Wirkstoff / Darreichungsform	Fertigarzneimittel
Paracetamol Saft / Sirup / Lösung	Apiredol 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen*
	Ben-u-ron Saft 40 mg/ml Sirup
	Paracetamol-ratiopharm Lösung
Paracetamol Suppositorien	Ben-u-ron Suppositorien 75 mg / 125 mg / 250 mg
	Enelfa Zäpfchen 125 mg / 250 mg / 500 mg
	Paracetamol 1A Pharma Suppositorien 125 mg / 250 mg / 500 mg
	Paracetamol AbZ Zäpfchen 125 mg / 250 mg / 500 mg
	Paracetamol AL Suppositorien 125 mg / 250 mg / 500 mg
	Paracetamol BC Suppositorien 125 mg
	Paracetamol Denk Zäpfchen 125 mg / 250 mg
	Paracetamol-ratiopharm Zäpfchen 75 mg / 125 mg / 250 mg / 500 mg
	Paracetamol Sanavita Zäpfchen 125 mg / 250 mg / 500 mg
	Paracetamol STADA Zäpfchen 125 mg / 250 mg / 500 mg
	Paracetawal Suppositorien 125 mg / 250 mg
Ibuprofen Saft / Sirup / Lösung / Suspension	Dolormin für Kinder Saft 40 mg/ml
	Ibuflam Suspension zum Einnehmen 40 mg/ml
	Ibuflam Kindersaft 20 mg/ml
	Ibuprofen AbZ Sirup 20 mg/ml / 40 mg/ml
	Ibuprofen AL Suspension zum Einnehmen 40 mg/ml
	Ibuprofen STADA Suspension zum Einnehmen 40 mg/ml
	Ibu-ratiopharm Fiebersaft für Kinder 20 mg/ml / 40 mg/ml
	Nurofen Junior Fiebersaft 20 mg/ml
	Nurofen Junior Fieber- und Schmerzsaft 40 mg/ml
Ibuprofen Suppositorien	Ibuprofen Pädia Zäpfchen 75 mg / 150 mg
	Ib-u-ron Suppositorien 75 mg / 150 mg
	Nurofen Junior Zäpfchen 75 mg / 150 mg

* Laut FI: Kindern unter 3 Jahren darf das Arzneimittel nur über ärztliche Anordnung gegeben werden.

barkeit wird eine stark erhöhte Nachfrage angenommen, da in den sozialen Medien Elotrans® als neues Wundermittel gegen Beschwerden nach exzessivem Alkoholkonsum angepriesen worden sei. Damit solle Elektrolytverlusten aufgrund der diuretischen Alkoholkwirkung entgegengewirkt und einem „Kater“ vorgebeugt werden (6). Auch hier können Apotheken Abhilfe schaffen, indem sie entsprechende Glukose-Elektrolyt-Pulvermischungen als Rezeptur herstellen.

Produkte wie Humana Elektrolyt und HiPP PRS 200, die als orale Rehydrationslösungen bei Durchfällen von Kleinkindern und Kindern angeboten werden, sind Lebensmittel und nicht auf Kassenrezept verordnungsfähig. Infectodiarrstop LGG® enthält eine Wirkstoffkombination aus Laktobazillen (*Lactobacillus rhamnosus* GG) und einer oralen Rehydrationslösung und zählt damit zu den Antidiarrhoika, für die von den wenigen, explizit genannten Ausnahmen abgesehen, eine Verordnung auch für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr unwirtschaftlich ist (5).

6 Bergner A. Engpässe bei Elotrans und Oralpäden. Welche Rezepturen als Alternative dienen können. DAZ 2022; 162 (Heft 30): 18-21.

BfArM-Liste zu aktuellen Lieferengpässen

Das BfArM stellt seit einigen Jahren der Öffentlichkeit Informationen zu gemeldeten Lieferengpässen zur Verfügung. Die Informationen stammen vom pharmazeutischen Unternehmer und werden durch Daten aus der Arzneimittel- und Antragsdatenbank (AmAnDa) des Bundes ergänzt. Die Meldungen erfolgen durch die pharmazeutischen Unternehmer auf Basis einer Selbstverpflichtung (7). In dieser Liste findet sich derzeit nur eine Meldung zu Lieferengpässen für Paracetamol- oder Ibuprofen-haltigen Säften bzw. Suppositorien: Ibuflam® Kindersaft 20 mg/ml.

Das liegt daran, dass diese Selbstverpflichtung zur Meldung nach den derzeit vereinbarten Kriterien nur für Arzneimittel mit Wirkstoffen gilt, die als versorgungskritisch eingestuft wurden. Folgende Kriterien definieren versorgungskritische Wirkstoffe gemäß § 52b Absatz 3c AMG:

Die Wirkstoffe sind als versorgungsrelevant eingestuft und

1. für sie sind im Arzneimittelinformationssystem des Bundes drei oder wenige
 - Zulassungsinhaber *oder*
 - endfreigebende Hersteller *oder*
 - Wirkstoffhersteller für verkehrsfähige Arzneimittel hinterlegt oder
2. für sie ist bereits in der Vergangenheit ein Versorgungsmangel eingetreten oder
3. sie werden auf der Substitutionsausschlussliste geführt.

In einer Liste sind die versorgungskritischen Wirkstoffe aufgeführt, die den genannten Kriterien entsprechen.

Paracetamol und Ibuprofen gelten nicht als versorgungsrelevant oder versorgungskritisch, sodass derzeit bestehende Lieferengpässe für Paracetamol- und Ibuprofen-haltige Fiebersäfte für Kinder nicht im Sinne der Selbstverpflichtung gemeldet werden müssen. Ein Grund dafür ist, dass der Beirat zu Liefer- und Versorgungsengpässen zur Definition der versorgungsrelevanten Wirkstoffe unter anderem beschlossen hat, dass OTC-Arzneimittel grundsätzlich nicht als versorgungsrelevant gelten. Allerdings könne laut BfArM generell jeder Lieferengpass an das BfArM gemeldet werden wie im Beispiel Ibuflam® Kindersaft.

Fazit für die Praxis

- Fiebersäfte mit Ibuprofen oder Paracetamol sind derzeit in Deutschland weitestgehend nicht verfügbar.
- Die Fertigung von individuellen Rezeptur Arzneimitteln mit diesen Wirkstoffen auf ärztliche Verschreibung in Apotheken soll als Kompensationsmaßnahme den Versorgungsengpass überbrücken.
- Es wird Ärztinnen und Ärzten daher empfohlen, im Zeitraum der eingeschränkten Verfügbarkeit bei der Verordnung eines Paracetamol- oder Ibuprofen-haltigen Fiebersaftes jeweils ein separates Rezept auszustellen.
- Suppositorien mit Ibuprofen oder Paracetamol sollen derzeit noch verfügbar sein, wenn auch bereits regional eingeschränkt.

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, keine Interessenkonflikte zu haben.

7 PharmNet.Bund: Veröffentlichte Lieferengpassmeldungen: <https://anwendungen.pharmnet-bund.de/lieferengpassmeldungen/faces/public/meldungen.xhtml>. Letzter Zugriff: 5. August 2022.

Definition versorgungsrelevante Wirkstoffe (8):

Die Liste der versorgungsrelevanten Wirkstoffe nach § 52b Abs. 3c AMG wurde auf der Basis der Vorschläge der medizinischen Fachgesellschaften und der WHO-Liste der essenziellen Arzneimittel zusammengeführt und wird regelmäßig auf Aktualität geprüft und sofern erforderlich angepasst. Grundsätzliche Voraussetzung für die Versorgungsrelevanz eines Wirkstoffes bzw. einer Wirkstoffkombination ist, dass die Arzneimittel verschreibungspflichtig sind und dass der Wirkstoff für die Gesamtbevölkerung relevant ist.

Weitere Kriterien zur Identifizierung von versorgungsrelevanten Arzneimitteln sind:

- Für das Arzneimittel gibt es aktuell keine gleichwertige Alternative.
- Bei Nichtverfügbarkeit verschlechtert sich die Prognose der betroffenen Patientinnen und Patienten.
- Das Arzneimittel wird in inhaltlich aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften empfohlen bzw. es entspricht dem aktuellen Therapiestandard.
- Die zu behandelnde Krankheit ist lebensbedrohlich oder irreversibel progredient oder bei fehlender Behandlung würden betroffene Patientinnen und Patienten schwer geschädigt. Dies gilt sowohl für Akutsituationen (Notfall), chronische Situationen oder Situationen mit einem möglichen tödlichen Verlauf, in denen das Arzneimittel den Verlauf positiv beeinflusst.

8 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Liste der versorgungsrelevanten Wirkstoffe: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Lieferengpaesse/Liste-Wirkstoffe-versorgungsrelevant/_node.html (letzter Zugriff: 5. August 2022). Stand: 6. April 2022.

Dieser Artikel wurde am 18. August 2022 vorab online veröffentlicht.

Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev, Berlin
Stanislava.Dicheva-Radev@baek.de

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang Rascher, Erlangen

Adieu „-mab“!

Neue Namen für die monoklonalen Antikörper

Über drei Jahrzehnte lang haben wir sie an ihrer Endung „-mab“ erkannt: die monoklonalen Antikörper (engl. monoclonal antibodies, kurz mAbs). Damit soll ab dem nächsten Jahr Schluss sein, da die Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine neue Nomenklatur für diese Arzneistoffe beschlossen hat (1).

Monoklonale Antikörper

Monoklonale Antikörper sind Antikörper, die von einer Zelllinie („Zellklon“) hergestellt werden, die auf einen einzigen B-Lymphozyten zurückgeht. Die Herstellung erfolgt mit der Hybridom-Technik, bei der B-Lymphozyten, die den gewünschten Antikörper produzieren mit Myelomzellen fusioniert werden, um kultiviert und vermehrt werden zu können. Für die Entwicklung dieser Technik wurde César Milstein, Georges Köhler und Niels Jerne 1984 der Nobelpreis für Physiologie oder Medizin verliehen (2).

Heute beruhen viele diagnostische Verfahren auf der Verwendung von Antikörpern, z. B. Radioimmunoassays und ELISA oder immunhistochemischen Verfahren in der Pathologie. Zudem werden monoklonale Antikörper auch in der In-vivo-Diagnostik verwendet. Das größte Anwendungsfeld monoklonaler Antikörper ist aber die Therapie von Erkrankungen, da diese Antikörper im menschlichen Organismus sehr spezifisch (an) bestimmte Ziel-moleküle binden und dadurch ihre pharmakologische Wirkung gezielt entwickeln (2).

Nomenklatur der monoklonalen Antikörper

Mit der Gründung der INN Expert Group bei der WHO im Jahr 1953 wurde das System der internationalen Freinamen für neue Wirkstoffe implementiert. Der International Nonproprietary Name (INN) ist ein weltweit eindeutig mit der Struktur eines Wirkstoffs verknüpfter Name. Der INN soll in allen Sprachen leicht auszusprechen und deutlich von anderen INN und Markennamen abgrenzbar sein. Ein einmal vergebener INN wird niemals rückwirkend geändert, gelöscht oder neu vergeben, insbesondere aus Gründen der Pharmakovigilanz (3).

Danach haben pharmakologisch und/oder strukturell verwandte Wirkstoffe ähnlich endende Namen, da sie in sogenannte INN-Stämme eingruppiert werden. Anhand eines gleichen Suffix erfolgt dabei die Zuordnung von Wirkstoffen mit gleicher bzw. ähnlicher Wirkungsweise: z. B. -ase für Enzyme, -vir für antivirale Substanzen oder -tinib für Tyrosinkinase-Inhibitoren (3).

Die erste Nomenklatur der monoklonalen Antikörper wurde 1991 mit dem eingängigen Stammsuffix -mab eingeführt. Seitdem bestand der INN aus einem Präfix und je einem Infix für den Wortstamm A und den Wortstamm B, die dem gemeinsamen Suffix -mab vorangestellt wurden, sodass der vollständige Name die Hauptcharakteristika bezüglich Zusammensetzung und Anwendung des Antikörpers beinhaltet (4).

Mit dem Wortstamm A wurde in der Regel die Zielstruktur des monoklonalen Antikörpers angezeigt (Tabelle 1). Diese Klassifizierung trifft jedoch in der Regel nur für die erste Indikation eines Antikörpers zu; späteren Indikationserweiterungen, wie sie bei monoklonalen Antikörpern üblich sind, kann nicht mehr Rechnung getragen werden.

Dicheva-Radev, S.

Literatur

- 1 World Health Organization: New INN nomenclature scheme for monoclonal antibodies: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/international-nonproprietary-names-\(inn\)/new_mab_nomenclature_2021rev.pdf](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/international-nonproprietary-names-(inn)/new_mab_nomenclature_2021rev.pdf) (letzter Zugriff: 11. August 2022). Geneva (Switzerland), Mai 2022.
- 2 Dübel S, Breitling F, Frenzel A et al.: Anwendungsgebiete für rekombinante Antikörper. Rekombinante Antikörper 2019; Oct 9: 189-230.
- 3 World Health Organization: Guidance on the use of international nonproprietary names (INNs) for pharmaceutical substances: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/international-nonproprietary-names-\(inn\)/who-pharm-s-nom-1570.pdf](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/international-nonproprietary-names-(inn)/who-pharm-s-nom-1570.pdf) (letzter Zugriff: 11. August 2022). Geneva (Switzerland), 2017.
- 4 World Health Organization: International Nonproprietary Names (INN) for biological and biotechnological substances (a review): [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/international-nonproprietary-names-\(inn\)/bioreview-2016-final.pdf](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/international-nonproprietary-names-(inn)/bioreview-2016-final.pdf) (letzter Zugriff: 11. August 2022). Geneva (Switzerland), 2016.

Der Wortstamm B definierte hingegen die Herkunft des monoklonalen Antikörpers bzw. den Anteil menschlicher Aminosäuresequenzen im Antikörper (Tabelle 2). In Abbildung 1 ist die Nomenklatur anhand des TNF-alpha-Inhibitors Infliximab dargestellt.

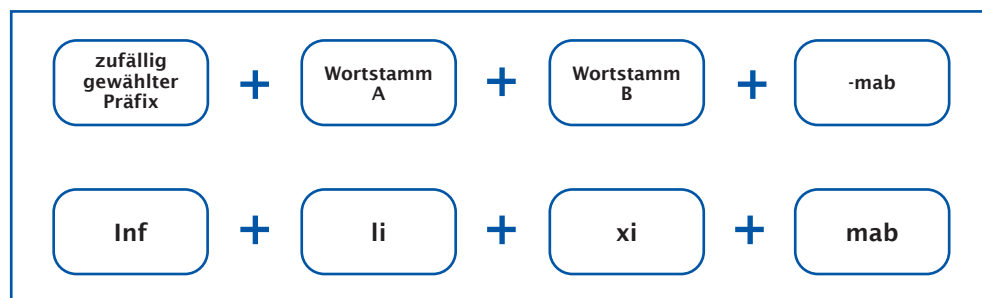


Abbildung 1: Ursprüngliche Nomenklatur monoklonaler Antikörper (4)

Tabelle 1: Beispiele für Wortstamm A für monoklonalen Antikörper, der auf die Zielstruktur hinweist (4;5)

Wortstamm A	Zielstruktur / Bedeutung	Beispiel
-ba-	bakteriell	–
-c(i)-	kardiovaskulär	Abciximab, Emicizumab
-de-	metabolisch oder endokrin	Lanadelumab
-k(i)-	Zytokine und Zytokinrezeptor	Canakinumab
-l(i)-	immunmodulatorisch	Infliximab, Certolizumab
-os-	Knochen	Denosumab, Romosozumab
-toxa-	Toxin	Obiltoxaximab
-t(u)* / -t(a)-	Tumoren	Rituximab, Trastuzumab
-v(i)-	viral	Palivizumab, Tixagevimab, Cilgavimab

*bis 2018, danach -t(a)-

Tabelle 2: Beispiele für Wortstamm B für monoklonalen Antikörper, der auf die Herkunft hinweist (4)

Wortstamm B	Zusammensetzung Antikörper	Beispiel
-(m)o-	muriner Antikörper: zu 100 % Mausantikörper	Blinatumomab
-xi-	chimärer Antikörper: konstante Domänen der Mausantikörper wurden durch humane Sequenzen (60 %) ersetzt	Infliximab, Rituximab
-(m)u-	humaner Antikörper: zu 100 % menschlicher Antikörper	Adalimumab, Golimumab
-zu-	humanisierter Antikörper: konstante Domänen und variable Regionen des Mausantikörpers, die nicht an der Antigenbindung beteiligt sind, wurden durch humane Sequenzen ersetzt (humaner Anteil 90 %)	Bevacizumab, Certolizumab

Seither wurden mehrere Anpassungen der Nomenklatur für monoklonale Antikörper vorgenommen. 2017 entfiel das Infix (Wortstamm B), das die Herkunft (Spezies) der Antikörper kennzeichnete und es wurden neue Infixe (Wortstamm A) eingeführt, die pharmakologische Angriffspunkte bezeichnen (z. B. -d(e)- für metabolische oder endokrine Wirkprinzipien) (5).

5 World Health Organization : The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances 2018 (StemBook 2018): <https://apps.who.int/iris/handle/10665/275695> (letzter Zugriff: 11. August 2022). Geneva (Switzerland), 2018. Lizenz: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Neue Nomenklatur für monoklonale Antikörper

Monoklonale Antikörper stellen inzwischen die größte Wirkstoffgruppe innerhalb der biologischen Arzneimittel. Bis April 2022 wurden 879 INN für monoklonale Antikörper vergeben, davon befanden sich Anfang 2022 114 verschiedene monoklonale Antikörper als Arzneimittel auf dem deutschen Markt (6).

Um dem enormen Anstieg an neu entwickelten monoklonalen Antikörpern und der daraus resultierenden enormen Anzahl an neuen unverwechselbaren INN zu begegnen, beschloss die WHO-Expertengruppe 2021, eine neue Nomenklatur für monoklonale Antikörper zu entwickeln (1). Das neue Nomenklaturschema für monoklonale Antikörper verzichtet auf die Nutzung des Stammsuffixes -mab und teilt die monoklonalen Antikörper auf vier neue Stämme ein.

Die Wirkstoffgruppe der monoklonalen Antikörper umfasst alle Moleküle, die mindestens eine variable Domäne eines Immunglobulins enthalten. Dazu gehören sehr kleine Fragmente aus variablen Domänen, vollständige Immunglobuline (Abbildung 2) und multispezifische Immunglobulin-Fusionsproteine. Sie werden in der neuen Nomenklatur auf vier Stämme aufgeteilt, die je eine spezifische Endung (Suffix) im INN erhalten haben. Drei Stämme umfassen die monospezifischen und ein Stamm die bi-/multispezifischen Antikörper:

-tug für nicht modifizierte Immunglobuline („unmodified immunoglobulins“)

Die Stammendung -tug soll für monospezifische, vollständige Immunglobuline verwendet werden, die unveränderte konstante Regionen (Fc) und ein identisches Set von komplementaritätsbestimmenden Regionen (CDRs, complementarity determining regions) aufweisen, die das gleiche Epitop binden. Der Herkunft der Antikörper – aus welcher Spezies sie stammen – sowie die Immunglobulinklasse (IgG, IgM, IgA etc.) ist dabei egal, allerdings entsprechen sie vom Aufbau her den natürlichen Antikörpern, wie sie in vivo vom Immunsystem generiert werden könnten. Auch chimäre und humanisierte Antikörper können in diesen Stamm einsortiert werden.

-bart für künstliche Immunglobuline („artificial immunoglobulins“)

Die Stammendung -bart soll für monospezifische, vollständige Immunglobuline verwendet werden, bei denen die konstanten Regionen (Fc) modifiziert wurden.

-ment für Immunglobulin-Fragmente („immunoglobulin fragments“)

Die Stammendung -ment soll für monospezifische Fragmente verwendet werden, die mindestens eine antigenbindende variable Domäne eines Immunglobulins enthalten, die eine vollständige, nur Teile einer oder gar keine konstante Region beibehalten.

-mig für multispezifische Immunglobuline („multi-specific immunoglobulins“)

Die Stammendung -mig soll für alle bi- und multispezifischen Immunglobuline verwendet werden, die verschiedene variable Domänen mit unterschiedlichen Sets von CDRs beinhalten.

Die Infixe für Wortstamm A, die auf die Zielstruktur bzw. die pharmakologischen Angriffspunkte hinweisen (Tabelle 1), wurden in die neue Nomenklatur übernommen und können für alle vier neuen Stämme verwendet werden. Das Infix -li- (für „immunmodulatorisch“) wurde in zwei Subgruppen geteilt: -sto- für „immunstimulatorisch“ und -pru- für „immunsuppressiv“, um die Art der immunologischen Wirkung besser anzuzeigen.

6 Weisser K: Abschied von „-mab“ – neue internationale Freinamen (INN) für monoklonale Antikörper. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2022; 13: 31-35.

Aufbau der Immunglobuline

Immunglobuline bestehen aus zwei identischen schweren Ketten und zwei identischen leichten Ketten, die durch kovalente Disulfidbrücken zu einer ypsilonförmigen Struktur miteinander verknüpft sind (Abbildung 2). Die leichten Ketten bestehen aus jeweils einer variablen und einer konstanten Domäne. Die schweren Ketten hingegen haben jeweils eine variable und drei oder vier konstante Domänen. Die variablen Domänen einer leichten und einer schweren Kette bilden die Antigenbindungsstelle. Die beiden Leichtketten bilden zusammen mit den oberhalb der Gelenkregion liegenden Anteil der schweren Ketten das Antigenbindende Fragment Fab, welches enzymatisch von dem darunterliegenden kristallinen Fragment Fc abgespalten werden kann. Die Fc-Rezeptor-Bindungsstelle dient der Opsonierung. Die konstante Domäne der schweren Kette bildet eine Bindungsstelle für das Komplementsystem. Antikörper „erkennen“ meist nicht die gesamte Struktur des Antigens, sondern nur einen Teil desselben, die sogenannte antigene Determinante (das Epitop).

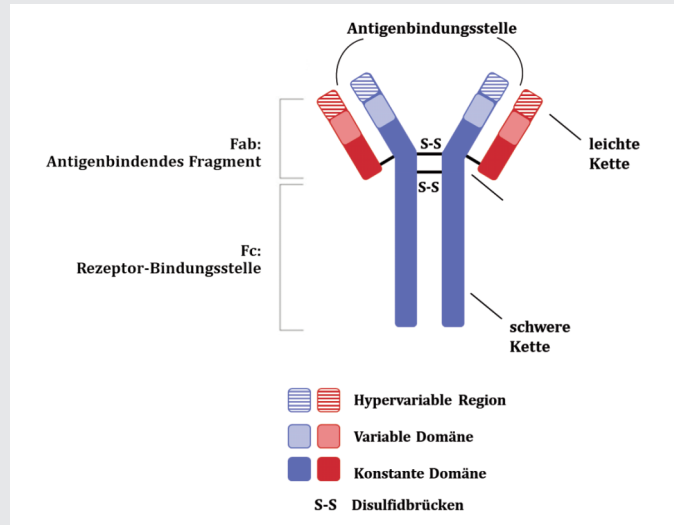


Abbildung 2: Aufbau der Immunglobuline (Quelle: AkdÄ)

Interessenkonflikte

Die Autorin erklärt, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev, Berlin
Stanislava.Dicheva-Radev@baek.de

Dieser Artikel wurde am 13. September 2022 vorab online veröffentlicht.

Behandlung von Negativsymptomatik und kognitiven Beeinträchtigungen bei Erwachsenen mit Schizophrenie

Symptomatik, Verlauf und allgemeine Behandlungsprinzipien

Die Schizophrenie ist eine häufige (Lebenszeitprävalenz circa ein Prozent) und schwerwiegende psychische Erkrankung, die bei den meisten Betroffenen in der Jugend oder im frühen Erwachsenenalter (15. bis 25. Lebensjahr) beginnt, weswegen die Erkrankung besonders gravierende Auswirkungen auf die Lebensverwirklichung und die Teilhabe am Leben hat. Die genaue Ursache der Erkrankung ist unbekannt; genetische und andere biologische Faktoren spielen eine relevante Rolle. Schizophrene Erkrankungen äußern sich durch eine Vielzahl unterschiedlicher psychischer Symptome, sodass die Symptomatik vielgestaltig ist (1).

Am häufigsten verläuft die Schizophrenie schubweise, aber auch chronisch progrediente oder auf einem bestimmten Krankheitsniveau verharrende Verläufe kommen vor, ebenso weitgehende Restitutionen. Bei der häufigsten paranoiden Form dominieren im akuten Krankheitsschub psychotische Symptome das Krankheitsbild, also psychische Symptome, die mit einer Störung des Realitätsbezugs einhergehen. Besonders charakteristisch sind akustische Halluzinationen wie Stimmenhören oder Akoasmen (akustische Primitivgeräusche), Verfolgungswahn und sogenannte Ich-Störungen (Störungen der Ich-Umwelt-Grenze, zum Beispiel in Form von Gedankenentzug, Gedankeneingebung oder anderen Fremdbeeinflussungserlebnissen). Diese psychotischen Symptome im akuten Krankheitsschub werden auch Positivsymptomatik genannt (1).

Bei einem relevanten Teil der Betroffenen kommt es im Laufe der Erkrankung zu einer zunehmenden Ausprägung von sogenannter Negativsymptomatik, die insbesondere zwischen den Krankheitsschüben das Krankheitsbild dominiert. Beim klassischen schubförmigen Verlauf bleibt nach jedem Krankheitsschub ein größeres Ausmaß an Negativsymptomatik (auch Residualsymptomatik genannt) zurück. Hierunter wird ein Verlust von früher vorhandenen psychischen Fähigkeiten und Kompetenzen verstanden, unter anderem ein Verlust von Antrieb und Intentionalität (zielgerichtete Lebensführung), ein Verlust früherer Interessen, Aktivitäten und sozialer Kontakte, was dazu führt, dass viele Erkrankte auf kontinuierliche psychosoziale Unterstützung und Hilfe angewiesen sind.

Auch kognitive Fähigkeiten gehen verloren, weshalb kognitive Beeinträchtigungen bei Erwachsenen mit Schizophrenie in der Regel zur sogenannten Negativsymptomatik der Schizophrenie gezählt werden. Die Beeinträchtigungen können weite Bereiche der kognitiven Fähigkeiten betreffen, so die Aufmerksamkeit (selektive und geteilte) und die Daueraufmerksamkeit, die Verarbeitungsgeschwindigkeit, das Arbeitsgedächtnis (verbal und visuell), Lernen und Gedächtnis (verbal und visuell) und sogenannte exekutive Funktionen wie Inhibitionskontrolle, Planen und Problemlösen sowie Funktionen der sozialen Kognition.

Die Negativsymptomatik entscheidet stärker als die Positivsymptomatik über langfristige krankheitsbedingte Einschränkungen und darüber, wie weit die Krankheit zum alles bestimmenden Schicksal für den oder die Patient/in wird. Dementsprechend kommt der Behandlung der Negativsymptomatik eine herausragende Bedeutung zu. Leider ist die therapeutische Beeinflussbarkeit von Negativsymptomatik häufig gering. Insgesamt ist die

Bschor, T.

Literatur

- 1 Bschor T, Grüner S: Psychiatrie fast. 5. Auflage; Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag, 2019.

Behandlung der Negativsymptomatik nur in unbefriedigendem Ausmaß möglich. Die S3-Leitlinie Schizophrenie (2) schreibt hierzu: „für die primären Negativsymptome als Kernsymptomkomplex der Schizophrenie gibt es jedoch nur wenige überzeugende pharmakologische, psychosoziale oder andere Behandlungsoptionen.“ Umso mehr kommt es auf ein abgestimmtes Ausschöpfen aller zur Verfügung stehenden Therapieoptionen an.

² Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN) (Hrsg.) für die Leitliniengruppe: S3-Leitlinie Schizophrenie: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/038-009.html> (letzter Zugriff: 14. Februar 2022). AWMF-Register-Nummer: 038-009; Langfassung, Version 1.0; Stand: 15. März 2019.

Behandlung

Bei den meisten erkrankten Menschen ist eine Langzeitbehandlung erforderlich, die pharmakologische und nicht-pharmakologische Therapien umfasst. Hierbei werden nach dem geltenden Behandlungsstandard und der Versorgungspraxis in der Regel verschiedene Ziele gleichzeitig verfolgt. Die übliche, dem Behandlungsstandard und der gültigen S3-Leitlinie Schizophrenie (2) entsprechende Therapie ist multimodal und zielt synergistisch darauf ab, Positivsymptomatik oder Positivrestsymptomatik zu reduzieren, Negativsymptomatik zu verringern, eine Prophylaxe vor neuen Krankheitsschüben zu bewirken sowie die psychosoziale Integration, die Selbstständigkeit und die Lebensqualität der Betroffenen und deren Teilhabe am sozialen Leben zu verbessern.

Nicht-pharmakologische Behandlung von Negativsymptomatik

Nicht-pharmakologische Behandlungen umfassen psychotherapeutische und psychosoziale Interventionen. Angesichts der bei den meisten Patientinnen und Patienten sehr geringen Wirksamkeit der Pharmakotherapie auf Negativsymptomatik kommt diesen Interventionen zur Behandlung von Negativsymptomatik ein besonders hoher Stellenwert zu. Diese Einschätzung ist in Übereinstimmung mit dem Behandlungsstandard und der S3-Leitlinie Schizophrenie, jedoch nicht in durchgehender Übereinstimmung mit der Versorgungspraxis. Schizophren erkrankte Menschen befinden sich nur äußerst selten in ambulanter Psychotherapie und erhalten diese vorrangig während stationärer oder tagesklinischer Behandlung oder eventuell bei ambulanter Behandlung in einer Psychiatrischen Institutsambulanz (PIA). Psychotherapie kann einzeln oder in Gruppe stattfinden.

Die psychosoziale Versorgung ist in Deutschland im internationalen Vergleich gut ausgebaut, sodass zumindest ein bedeutender Teil schizophren erkrankter Menschen psychosoziale Unterstützung zum Beispiel in den Bereichen Tagesgestaltung, Alltag, Selbstfürsorge, Aktivitäten, soziale Kontakte, Arbeit, Finanzen und Gesundheitssorge erhält, mit dem Ziel der Verbesserung von Integration und sozialem Funktionsniveau.

Zur Behandlung kognitiver Beeinträchtigungen sind Strategien geeignet, die die Selbstständigkeit der Betroffenen fördern und kognitive Fähigkeiten trainieren, insbesondere Ergotherapie, Arbeitstherapie, Training sozialer Fertigkeiten und gezieltes kognitives Training. Letzteres zielt speziell auf die Verbesserung kognitiver Prozesse wie Aufmerksamkeit, Gedächtnis, exekutive Funktionen, soziale Kognition und Metakognitionen. Diesbezügliche therapeutische Strategien werden unter dem Begriff der kognitiven Remediation zusammengefasst und stellen trainingsbasierte Intervention dar, die häufig am Computer durchgeführt werden. Es gibt verschiedene Ansätze, die sich inhaltlich erheblich unterscheiden. Nach der S3-Leitlinie Schizophrenie führt kognitive Remediation zu deutlichen Verbesserungen mit mittleren bis großen Effektstärken in den jeweils angezielten basal-kognitiven (z. B. 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,1 bis 1,2) oder sozial-kognitiven Funktionsbereichen

mit Effekten, die auch über das Therapieende hinaus andauern (95 % CI 0,18 bis 0,67). Entsprechend empfiehlt die S3-Leitlinie mit dem Empfehlungsgrad A kognitive Remediation bei schizophren erkrankten Menschen mit Beeinträchtigungen von kognitiven Prozessen. Diese Empfehlung entspricht der wissenschaftlichen Evidenz und dem Behandlungsstandard, aber kaum der Versorgungspraxis, da nur die wenigsten betroffenen Menschen kognitive Remediation erhalten, am ehesten noch während Klinikaufenthalt. Eine länger angelegte ambulante Behandlung wäre aber erfolgversprechender, wenngleich zu Dauer, Umfang, Frequenz und spezifischen Inhalten der kognitiven Remediation keine übereinstimmenden Behandlungsstandards existieren.

Pharmakotherapie von Negativsymptomatik

Im Zentrum der Pharmakotherapie der Schizophrenie stehen Arzneimittel aus der Gruppe der Neuroleptika (Antipsychotika). Diese haben häufig eine gute Wirksamkeit auf die Positivsymptomatik, jedoch nur sehr gering auf die Negativsymptomatik. Die geringe Wirkung gilt auch für kognitive Beeinträchtigungen.

Am ehesten konnte für Neuroleptika aus der Gruppe der sogenannten atypischen Neuroleptika (Antipsychotika der zweiten Generation) eine gewisse Wirkung auf die Negativsymptomatik gefunden werden. Diese stellt sich metaanalytisch im Vergleich zu Placebo zwar immerhin mit einer kleinen Effektstärke (standardisierte Mittelwertdifferenz von 0,35 (95 % CI 0,31; 0,40) dar (3), kann im klinischen Alltag häufig aber nicht überzeugend beobachtet werden. Die S3-Leitlinie Schizophrenie benennt, dass verschiedene Metaanalysen widersprüchliche Ergebnisse erbrachten, welche atypischen Neuroleptika zur Behandlung von Negativsymptomatik zu bevorzugen sind. Mit einer B-Empfehlung spricht sich die S3-Leitlinie bei dominanter Negativsymptomatik für den Einsatz der atypischen Neuroleptika Amisulprid oder Olanzapin aus. Im Behandlungsalltag werden in dieser Situation auch die atypischen Neuroleptika Aripiprazol und Cariprazin verwendet (letzteres wurde in der S3-Leitlinie noch nicht systematisch berücksichtigt, da relevante Studien erst nach Redaktionsschluss erschienen).

Die Auswahl des konkreten Arzneimittels innerhalb der Gruppe der atypischen Antipsychotika richtet sich neben individuellen Vorerfahrungen und Wunsch der Patientin oder des Patienten überwiegend nach dem Nebenwirkungsprofil. Hierbei wird vorrangig nach einem Ausschlussverfahren vorgegangen. Tabelle 1 bietet eine Übersicht dazu.

3 Leucht S, Leucht C, Huhn M et al.: Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: systematic review, bayesian meta-analysis, and meta-regression of efficacy predictors. *Am J Psychiatr* 2017; 174: 927-942.

Tabelle 1: Kriterien zur Auswahl atypischer Antipsychotika

Bei Vorliegen von oder Risiko für:	Arzneimittel, die <u>vermieden</u> werden sollten
Übergewicht oder andere kardiovaskuläre Risikofaktoren (Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Lipidstoffwechselstörungen, Rauchen)	Olanzapin, Clozapin und Quetiapin
Müdigkeit	Olanzapin, Clozapin und Quetiapin
Risiko für QT-Zeit-Verlängerung (angeborenes Long QT-Syndrom, Elektrolytstörungen, weitere QT-Intervall-verlängernde Medikamente, kardiovaskuläre Vorerkrankungen)	Melperon, Pimozid, Sertindol, Thioridazin, Ziprasidon und hochdosiertes, intravenöses Haloperidol
Prolaktinerhöhung, sexuelle Funktionsstörungen	Amisulprid, Paliperidon, Risperidon
epileptische Krampfanfälle	Clozapin, eingeschränkt auch Olanzapin und Quetiapin
anticholinerge Wirkungen	Clozapin

Mit einer B-Empfehlung spricht sich die S3-Leitlinie für den zusätzlichen Einsatz von Antidepressiva aus, wenn eine neuroleptische Monotherapie unzureichende Effekte auf Negativsymptomatik hat. Auch wenn die S3-Leitlinie dies nicht im Detail ausführt, ist zu unterstellen, dass bei dieser Empfehlung vor allem Antriebs- und Affektstörungen als Teil der Negativsymptomatik, nicht aber vorrangig kognitive Beeinträchtigungen gemeint sind.

Bei unzureichendem Ansprechen sind aber vorrangig die nicht-pharmakologischen Maßnahmen (siehe oben) zu intensivieren. In der klinischen Praxis werden in diesem Fall auch häufig atypische Neuroleptika kombiniert. Hierfür gibt es aber kaum positive Evidenz, dieses Vorgehen ist auch nicht leitliniengemäß und führt nur selten zu sichtbaren Erfolgen.

Pharmakotherapie kognitiver Beeinträchtigungen

Es liegen kaum methodisch akzeptable Studien zur pharmakologischen Behandlung kognitiver Beeinträchtigungen als primärem Endpunkt vor. Die S3-Leitlinie Schizophrenie weist ferner zu Recht auf Folgendes hin: „Inwiefern eine antipsychotische Behandlung einen direkten Effekt auf kognitive Symptome hat, oder ob die beschriebenen prokognitiven Effekte nicht sekundäre Effekte der Reduktion des psychotischen Erlebens sind, wird diskutiert.“ Soweit vergleichende Studien oder Netzwerk-Metaanalysen vorliegen, ergeben diese widersprüchliche Befunde zum Vergleich verschiedener Neuroleptika miteinander bezüglich der Besserung kognitiver Beeinträchtigungen.

In der Versorgungspraxis und nach dem akzeptierten Behandlungsstandard werden zur medikamentösen Behandlung kognitiver Beeinträchtigungen die gleichen pharmakologischen Prinzipien angewandt, wie oben allgemein zur Behandlung von Negativsymptomatik erläutert. Im klinischen Behandlungsalltag sind aber zumeist keine eindeutigen Effekte auf kognitive Beeinträchtigungen zu beobachten. In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass Neuroleptika – auch atypische Neuroleptika – ihrerseits wiederum im Sinne unerwünschter Arzneimittelwirkungen kognitive Fähigkeiten verschlechtern können.

Zusammenfassung

Die Behandlung schizophrener Erkrankungen erfordert nach dem allgemein akzeptierten Behandlungsstandard und der wissenschaftlichen Evidenz bei der großen Mehrzahl der Betroffenen eine neuroleptische Pharmakotherapie. Von dieser, zumindest beim Einsatz atypischer Neuroleptika, können eventuell auch minimale therapeutische Effekte auf kognitive Beeinträchtigungen und andere Negativsymptome erwartet werden. Neuroleptische Medikation, vorrangig mit atypischen Neuroleptika, entspricht auch der weitverbreiteten Versorgungspraxis in Deutschland.

Dem Behandlungsstandard und der wissenschaftlichen Evidenz entspricht es ferner, die neuroleptische Medikation mit psychotherapeutischen und psychosozialen Interventionen zu kombinieren. Diese Interventionen verbessern stärker die Negativsymptomatik einschließlich kognitiver Beeinträchtigungen als eine Pharmakotherapie. Die Versorgungspraxis in Deutschland ist, dass psychosoziale Maßnahmen (zumindest im internationalen Vergleich) gut verfügbar sind und im Behandlungsalltag auch einem Großteil der Betroffenen in unterschiedlichem Ausmaß zugutekommen. Psychotherapeutische Behandlung hingegen, insbesondere die von der S3-Leitlinie Schizophrenie mit dem Empfeh-

lungsgrad A empfohlene kognitive Verhaltenstherapie, wird in der Versorgungspraxis schizophren erkrankter Menschen kaum angeboten, insbesondere nicht im ambulanten Rahmen.

Zur gezielten Behandlung kognitiver Beeinträchtigungen im Rahmen einer schizophrenen Erkrankung sind Strategien, die unter dem Begriff der kognitiven Remediation zusammengefasst werden, wissenschaftlich als wirksam belegt und entsprechen dem Behandlungsstandard, zumindest, wenn die gültige deutsche S3-Leitlinie zugrunde gelegt wird. In der Versorgungspraxis kommen diese Strategien aber nur den wenigsten Betroffenen zugute, am ehesten noch während stationärer Behandlung in psychiatrischen Abteilungen oder Kliniken.

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, keine Interessenkonflikte zu haben.

Prof. Dr. med. Tom Bschor, Berlin
tom.bschor@mailbox.tu-dresden.de

Dieser Artikel wurde am 18. August 2022 vorab online veröffentlicht.

Osteogenesis imperfecta: Evidenz und Behandlungsstandard in Deutschland

Erkrankung

Die Osteogenesis imperfecta (OI), auch Glasknochenkrankheit genannt, ist eine angeborene Störung des Knochenstoffwechsels mit den Kernsymptomen hohe Knochenbrüchigkeit, reduzierte Knochenmasse und ausgeprägte Skelettdeformierungen, insbesondere der langen Röhrenknochen und der Wirbelsäule (1;2). Der Verlauf der Krankheit ist sehr unterschiedlich und schwer betroffene Patienten entwickeln einen ausgeprägten Kleinwuchs. Manchmal wird die Krankheit schon pränatal im Ultraschall diagnostiziert mit verkürzten und deformierten Extremitäten und mit Rippenfrakturen.

Die OI wird meist autosomal dominant vererbt und betrifft etwa 1:20.000 Lebendgeburten. Die häufigste Ursache (> 80 % der Betroffenen) ist eine autosomal-dominante heterozygote Mutation in Genen der Kollagenbildung (COL1A1 oder COL1A2). Seltene Formen können auch rezessiv, aber auch dominant oder X-chromosomal vererbt sein (1-3). Es gibt keine gute Genotyp-Phänotyp-Korrelation. In Deutschland leben ca. 4000 betroffene Personen der unterschiedlichen Altersgruppen mit unterschiedlichen Phänotypen und genetischen Ursachen (2). Patienten mit leichten Erkrankungsmanifestationen haben nur wenige Knochenbrüche bis zum Abschluss der Pubertät; bei schweren Formen kommt es zu ausgeprägten Deformierungen aller Extremitäten und auch der Wirbelkörper. Bei manchen Patienten sind diese Deformierungen bereits intrauterin zu erkennen.

Behandlung

Bisher gibt es keine krankheitsspezifische Therapie für die OI. Zur symptomatischen Behandlung gehören neben Medikamenten auch orthopädische Behandlungen, Physiotherapie und Rehabilitation (2;4). Patienten mit einer OI werden am besten von einem multidisziplinären Team in spezialisierten Zentren behandelt. Die körperliche Rehabilitation durch einen Therapeuten mit Erfahrung in der Erkrankung ist einer der wichtigsten Beiträge zur Funktionsfähigkeit und Teilhabe. Die Kombination aus zerbrechlichen Knochen, schwacher Muskulatur und rezidivierenden Frakturen mit nachfolgenden längeren Phasen der Ruhigstellungen der betroffenen Knochen und Gelenke stellt die Patienten vor erhebliche Herausforderungen grobmotorische Fähigkeiten zu erlangen und aufrechtzuerhalten. Dies betrifft besonders auch das selbständige Gehen. Die Physiotherapie hilft, die Muskelkraft und den Bewegungsumfang der Gelenke zu erhalten und trägt dazu bei, die größtmögliche Selbstständigkeit und Teilhabe im Alltag zu erlangen bzw. zu erhalten.

Während der Wachstumsphase, d. h. im Kindes- und Jugendalter gibt es altersabhängig unterschiedliche Ansätze der medikamentösen Therapie und der orthopädisch-operativen Maßnahmen verglichen mit der Therapie bei Erwachsenen. Während des Wachstums treten die meisten Frakturen auf und in dieser Phase sind antiresorptive Therapieansätze untersucht, während bei Erwachsenen auch osteoanabole Medikamente angewendet werden (4;5). Insgesamt müssen alle Therapien aufeinander abgestimmt sein und ein gemeinsames Ziel haben.

Rascher, W.

Literatur

- 1 Forlino A, Marini JC: Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2016; 387: 1657-1671.
- 2 Hoyer-Kuhn H, Bartz-Seel J, Blickheuser R et al.: Diagnostik und Therapie der Osteogenesis imperfecta – Konsensus-Statement der 30. Jahrestagung 2014 der Deutschen Gesellschaft für Osteogenesis imperfecta Betroffene e.V. *Monatsschr Kinderheilkd* 2017; 165: 333-346.
- 3 Etich J, Leßmeier L, Rehberg M et al.: Osteogenesis imperfecta – pathophysiology and therapeutic options. *Mol Cell Pediatr* 2020; 7: 9.
- 4 Cho TJ, Ko JM, Kim H et al.: Management of osteogenesis Imperfecta: a multidisciplinary comprehensive approach. *Clin Orthop Surg* 2020; 12: 417-429.
- 5 Semler O, Kornak U, Oheim R, Seefried L: Genetische Ursachen und Therapie der Osteogenesis imperfecta. *Osteologie* 2020; 29: 302-310.

Medikamentöse Therapie

Vitamin D und Kalzium sind für den Aufbau und den Erhalt der Mineralisation des Skeletts wesentlich. Ein Mangel an Vitamin D und Kalzium kann die Osteopenie bei OI verschlimmern (6). Zu bedenken ist, dass eine geringere körperliche Aktivität und damit verbunden ein Aufenthalt im Freien aufgrund eingeschränkter Mobilität bei Patienten mit den schweren Verlaufsformen der OI leichter einen Vitamin-D-Mangel hervorrufen können. Die Gabe von Vitamin D und Kalzium darf nur einen Mangel ausgleichen oder einem Mangel vorbeugen, da eine Überdosierung von Vitamin D eine Vitamin-D-Intoxikation mit Hyperkalziurie, Nephrokalzinose, Natriumchlorid- und Wasserverlust hervorrufen kann.

Vitamin D (z. B. Dekristol® 500 I.E. und 1000 I.E. Tabletten) ist zugelassen zur Vorbeugung gegen Rachitis und Osteomalazie bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (7). Aufgrund niedriger Konzentrationen von 25-Hydroxy-Cholecalciferol im Serum bei Patienten mit OI erhält die Mehrzahl vor allem in den Wintermonaten eine Vitamin-D-Substitution. Eine ausreichende Kalziumversorgung ist in der Regel alimentär sichergestellt. Bei Erwachsenen kann die Indikation für Vitamin D auch eine unterstützende Behandlung der Osteoporose sein (7).

Bisphosphonate werden seit Jahren als pharmakologische Therapie bei OI eingesetzt, da in klinischen Studien mit diesen Wirkstoffen die Knochendichte bei Betroffenen mit OI verbessert werden konnte. In dieser Indikation sind Bisphosphonate aber in Deutschland nicht zugelassen. Nach einer eindrucksvollen Publikation im Jahre 1998 (8) wurde die Behandlung der schweren OI ausführlich untersucht (9) und zum Standard (2;4;5).

Glorieux et al. (8) konnten in einer unkontrollierten Beobachtungsstudie mit 30 Kindern im Alter von 3 bis 16 Jahren mit schwerer OI zeigen, dass die zyklische Verabreichung von intravenösem **Pamidronat** zu einem raschen Anstieg der Knochendichte der Lendenwirbel führte, was das Gleichgewicht zwischen Knochenbildung und Knochenresorption besserte. Aus der Abnahme der Urinausscheidung des N-Telopeptids von Kollagen Typ I konnte auf einen Rückgang der pathologischen Knochenresorption geschlossen werden. Die Serumkonzentrationen der alkalischen Phosphatase, ein Maß für die Knochenbildung, sank ebenfalls. Somit ist Pamidronat in der Lage, den pathologisch erhöhten Knochenumsatz zu senken und die Knochendichte bzw. -masse zu erhöhen. Die Frakturheilungsrate und die Wachstumsrate änderten sich nicht, aber die Mobilität und -Gehfähigkeit verbesserten sich bei 16 Kindern und blieben bei den anderen 14 unverändert (8). Alle Kinder berichteten eine Linderung von chronischen Schmerzen.

Auch wenn die Evidenz wegen fehlender guter randomisierter, kontrollierter Studien über längere Zeit begrenzt ist, konnte gezeigt werden, dass orale oder intravenöse Bisphosphonate die Knochendichte bei Kindern und Erwachsenen mit OI erhöhen (9). Nicht eindeutig geklärt ist, ob die orale oder intravenöse Behandlung mit Bisphosphonaten die Zahl der Frakturen verringert, obwohl mehrere Studien dies unabhängig voneinander zeigen; auf keinen Fall wird die Frakturrate bei der Behandlung mit Bisphosphonaten erhöht. Die verwendeten Bisphosphonate (Pamidronat, Neridronat, Alendronat, Risedronat, Zoledronat) unterscheiden sich offensichtlich nicht hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Steigerung der Knochendichte (9). Die vorliegenden Studien sind nicht in der Lage, eine Evidenz zu liefern, dass Bisphosphonate den klinischen Zustand (Reduktion der Schmerzen, Verbesserung des Wachstums und der funktionellen Mobilität) bei Menschen

6 Chagas CE, Roque JP, Santarosa Emo Peters B et al.: Do patients with osteogenesis imperfecta need individualized nutritional support? *Nutrition* 2012; 28: 138-142.

7 Mibe GmbH Arzneimittel: Fachinformation "Dekristol® 500 I.E. Tabletten, Dekristol® 1000 I.E. Tabletten". Stand August 2018.

8 Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H et al.: Cyclic administration of pamidronate in with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998; 339: 947-952.

9 Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D: Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; Issue 10: CD005088.

mit OI verbessern (9;10). Dabei scheint die orale Alendronat- der intravenösen Pamidronat-Therapie bei Kindern mit OI nicht unterlegen zu sein (9;11).

Bisphosphonate sind in der Indikation OI in Deutschland nicht zugelassen, werden aber bei schweren Verlaufsformen der OI in Konsensuspapieren und Reviews empfohlen und sind heute als Standardtherapie anzusehen.

Pamidronat (z. B. Pamifos 3 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) sind u. a. nur zugelassen zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer erhöhten Osteoklastenaktivität einhergehen, wie tumorinduzierte Hyperkalzämie, osteolytische Läsionen bei Patienten mit Knochenmetastasen infolge Brustkrebs in Ergänzung zu einer spezifischen Tumorthherapie und osteolytische Läsionen bei multiplem Myelom Stadium III (12).

Neridronat (Nerixia®, Abiogen Pharma, Italien) ist in Italien zugelassen zur Behandlung der OI (13). Nerixia® ist als Injektionslösung zur intravenösen Anwendung mit 25 mg oder 100 mg Neridronat-Natrium als Einzelimport nach § 73a AMG über die internationale Apotheke erhältlich. Die Dosierung bei Kindern beträgt 2 mg/kg Körpergewicht (maximal 100 mg) alle drei Monate als langsame intravenöse Infusion (mindestens zwei Stunden).

Alendronat (z. B. Alendronsäure Heumann 10 mg Tabletten) ist zugelassen für Erwachsene zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose, zur Behandlung der Osteoporose bei Männern und zur Prävention der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose (14).

Für Erwachsene mit einer OI kann meist über die Zusatzdiagnose einer Osteoporose eine medikamentöse Therapie begründet werden, da einige Patientinnen und Patienten mit OI die Diagnosekriterien einer Osteoporose erfüllen.

Die Bisphosphonat-Therapie von Kindern mit OI ist daher in Deutschland ein Off-Label-Use. Als Indikation wird in einem Konsensus-Statement der 30. Jahrestagung im Jahr 2014 der Deutschen Gesellschaft für Osteogenesis imperfecta Betroffene e.V. angegeben (2): präpubertäre Patienten mit mittleren oder schweren Verlaufsformen, bei denen Wirbelkörperfrakturen vorliegen oder es zu zwei oder mehr Frakturen der langen Röhrenknochen/Jahr kommt.

Die beiden in Deutschland üblichen Therapieregime der Behandlung der OI mit Bisphosphonaten sind in Tabelle 1 und 2 aufgeführt. Neridronat ist in Deutschland nicht verfügbar, kann aber importiert werden.

Tabelle 1: Therapieschema Pamidronat (2;8)

Alter	Dosis	Intervall
0–23 Monate	0,5 mg/kg/Tag an drei aufeinander folgenden Tagen	alle zwei Monate
24–35 Monate	0,75 mg/kg/Tag an drei aufeinander folgenden Tagen	alle drei Monate
≥ 3 Jahre	1,0 mg/kg/Tag an drei aufeinander folgenden Tagen	alle vier Monate

Tabelle 2: Therapieschema Neridronat (2;15)

Alter	Dosis	Intervall
0–11 Monate	1,0 mg/kg/Tag an zwei aufeinander folgenden Tagen	alle drei Monate
≥ 1 Jahr	2,0 mg/kg/Tag als Einzelinfusion	alle drei Monate

10 DiMeglio LA, Peacock M: Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. J Bone Miner Res 2006; 21: 132-140.

11 Costi S, Giani T, Orsini F, Cimaz R: Drug treatment of low bone mass and other bone conditions in pediatric patients. Paediatr Drugs 2022; 24: 103-119.

12 Teva GmbH: Fachinformation „Pamidronat-GRY® 3 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung“. Stand: März 2016.

13 Abiogen Pharma Spa: Zulassung von Nerixia® in Italien: Neridronate Sodium: <https://www.pharmacodia.com/yaodu/html/v1/chemicals/371bce7dc83817b7893bcdeed13799b5.html> (letzter Zugriff: 5. April 2022). Stand: Oktober 2015.

14 Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG: Fachinformation „Alendronsäure Heumann 10 mg Tabletten“. Stand: Februar 2018.

Oft wird am ersten Infusionstag des ersten Therapiezyklus nur die Hälfte der angegebenen Dosis verabreicht, um das Risiko für Nebenwirkungen zu reduzieren, da nach der ersten intravenösen Gabe bei ca. 50 % der Patienten eine Akute-Phase-Reaktion mit Erhöhung der Körpertemperatur und grippeähnlichen Symptomen auftreten kann, die innerhalb von zwei bis drei Tagen spontan verschwinden. Trotz der breiten Anwendung gibt es keine guten Daten zur Therapiedauer und zur langfristigen Sicherheit der Therapie der OI mit Bisphosphonaten.

Bei Kindern werden Bisphosphonate meist als intravenöse Darreichungsform angewandt, weil sie gewichtsadaptiert besser dosiert und gastrointestinale Nebenwirkungen vermieden werden können. In der Anfangsphase wurde Pamidronat eingesetzt (8;16), dann aber Neridronat, da die Gabe tagesstationär oder ambulant möglich ist (2;15).

Orthopädisch-chirurgische Therapie

Wegen der häufigen Frakturen, aber auch zur Korrektur von Deformitäten der langen Röhrenknochen und der Wirbelsäule sind bei schwer betroffenen Patientinnen und Patienten mit OI chirurgische Eingriffe notwendig. Das Therapieziel ist, die optimale Funktionalität und Belastbarkeit des Skelettsystems, bezogen auf den jeweiligen Erkrankungstyp, wiederherzustellen oder zu erhalten. Hierbei ist aber zu unterscheiden, ob ein Erwachsener behandelt wird oder ein Kind mit aktivem, wachsendem Skelett (2;5).

Häufig auftretende Frakturen werden zunächst konservativ therapiert. Die Therapie besteht aus der Wicklung und der Lagerung gebrochener Extremitäten bei Säuglingen und Kleinkindern sowie in einer Gipsruhigstellung bei älteren Kindern. Wenn schon bei Geburt ausgeprägte Deformierungen vorliegen, ist bei Sistieren der motorischen Entwicklung und bei Schmerzen und Frakturen eine operative Begradigung mittels Osteotomie angezeigt (meist im Alter von ca. zwei bis drei Jahren). Dabei wird die Extremität durch einen intramedullären Nagel unter Verwendung von sogenannten Teleskopnägeln (meist untere Extremität) stabilisiert, da die zwei ineinandergeschobenen Nagelanteile sich während des Wachstums auseinanderziehen können und den Knochen während der gesamten Wachstumsphase von innen schienen (2;5).

Physiotherapie und Rehabilitation

Die Physiotherapie dient dem Erhalt und der Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit. Besonders nach Frakturen und längeren Phasen der Immobilisation muss die Muskulatur aufgebaut werden und die Beweglichkeit der Gelenke wiedererlangt werden. Im Kindes- und Jugendalter erreichen die schwer Betroffenen ihre motorischen Meilensteine oft nicht selbstständig, sondern nur durch ein intensives Training. Ziel ist bei Deformierungen, auch die Bewegungsabläufe einzuüben.

Bei Fehlstellungen der Gelenke kommt es zu einer verstärkten Abnutzung gefolgt von Schmerzen und einer Einschränkung der Mobilität. Neben der regelmäßigen Physiotherapie ist dann eine Rehabilitation sinnvoll mit dem Ziel, die Selbstständigkeit im Alltag zu erhalten. Für Kinder und Jugendliche gibt es dazu Konsensusempfehlungen (17).

15 Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, Braga V et al.: Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 758-763.

16 Semler O, Land C, Schönau E: Bisphosphonat-Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit primären und sekundären osteoporotischen Erkrankungen. *Orthopäde* 2007; 36: 146-151.

17 Mueller B, Engelbert R, Baratta-Ziska F, Bartels B et al.: Consensus statement on physical rehabilitation in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 158.

Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen

Da die Krankheit OI klinisch sehr heterogen ist, beziehen sich die o. g. Therapiemaßnahmen auf die schwer erkrankten Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen. Das Kernsymptom bei allen OI-Erkrankungen ist die erhöhte Anfälligkeit für Frakturen bei geringen Traumata (5). Besonders hoch ist die Frakturrate während der Kindheit und Jugend, also während des Körperlängenwachstums. Nach abgeschlossenem Längenwachstum kommt es bei den meisten Patienten zu einer Phase mit relativ wenigen skelettalen Problemen. Im höheren Lebensalter können dann wieder vermehrt Frakturen, Knochenschmerzen und weitere Probleme des Skelettsystems auftreten.

Gerade die frühe, schwere Manifestation der OI erfordert einen multidisziplinären Behandlungsansatz und neben Medikamenten die orthopädisch-chirurgische Behandlung, die regelmäßige Physiotherapie und die Rehabilitation mit dem Ziel, die Funktionsfähigkeit des Skelettsystems zu erhalten und die Teilhabe an einem annähernd normalen Leben zu ermöglichen (2;4;5). Dazu gehört bei schweren Verläufen auch die vorausschauende Behandlung möglicher Beeinträchtigung der Atemmechanik (18). So können Skoliose und Muskelschwäche die Ausdehnung der Lungenflügel und damit die Vitalkapazität einschränken. Bei Immobilisierung im Rollstuhl nimmt die Vitalkapazität weiter ab, ebenso wie die Beweglichkeit des Brustkorbs. Eine geringere Beweglichkeit des Brustkorbs während Ein- und Ausatmung vermag den Gasaustausch zu reduzieren und es kann dann auch eine nichtinvasive Beatmung notwendig werden. Auch bei Narkosen müssen die anästhesiologischen Besonderheiten bei OI berücksichtigt werden (19).

Therapeutische Perspektive

Die Behandlungsmöglichkeiten der OI sind trotz der angegebenen Behandlungsmöglichkeiten sicher nicht ausreichend. Deswegen wurde einem Entwicklungsprogramm für Osteogenesis imperfecta in der EU eine hohe Priorität bescheinigt (Status des PRiority MEdicines (PRIME)-Programms der EU) (20).

Ein neuer Therapieansatz für die OI Typ IV (SERPIN1) ist die Hemmung des Knochenabbaus mit dem monoklonalen Antikörper Denosumab, der den Receptor-Activator-of-Nuclear-Factor-Kappa B Ligand (RANKL) bindet. Der monoklonale Antikörper Denosumab ist bisher nur für Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko zugelassen. Er blockiert die RANKL-Kaskade, die für den gesteigerten Knochenabbau verantwortlich gemacht wird.

Fallserien weisen darauf hin, dass Denosumab bei Patienten mit OI-Typ VI die Knochenmasse besser verstärkt als eine Therapie mit Bisphosphonaten (21,22). Eine internationale Zulassungsstudie zum Einsatz von Denosumab bei Kindern und Jugendlichen mit OI (NCT02352753) ist offensichtlich beendet, aber die Ergebnisse sind noch nicht veröffentlicht (23).

Denosumab hat neben einer offensichtlich besseren Wirkung auf die Knochendichte auch gravierende unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf den Kalziumhaushalt, da der Wirkstoff nach einer Hypokalzämie in den ersten vier Wochen nach Gabe eine Rebound-Hyperkalzämie nach etwa drei bis vier Monaten verursachen kann. Diese Nebenwirkung von Denosumab ist bekannt und darauf wurde verschiedentlich hingewiesen (24-26). Also

18 LoMauro A, Fraschini P, Pochintesta S, Romei M et al.: Ribcage deformity and the altered breathing pattern in children with osteogenesis imperfecta. *Pediatr Pulmonol* 2018; 53: 964-972.

19 Orphan Anesthesia: Handlungsempfehlung zur Anästhesie bei Osteogenesis imperfecta: <https://www.orphananesthesia.eu/en/rare-diseases/published-guidelines/osteogenesis-imperfecta/1122-osteogenesis-imperfecta-de/file.html> (letzter Zugriff: 5. April 2022). Letzte Änderung: September 2012.

20 Kehoe T, Blind E, Janssen H: Regulatory aspects of the development of drugs for metabolic bone diseases – FDA and EMA perspective. *Br J Clin Pharmacol*. 2019; 85: 1208-1212.

21 Hoyer-Kuhn H, Franklin J, Allo G, et al.: Safety and efficacy of denosumab in children with osteogenesis imperfect – a first prospective trial. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2016; 16: 24-32.

22 Kobayashi T, Nakamura Y, Suzuki T et al.: Efficacy and Safety of Denosumab Therapy for Osteogenesis Imperfecta Patients with Osteoporosis-Case Series. *J Clin Med*. 2018; 7: 479.

23 ClinicalTrials.gov: Multicenter, Single-arm Study to Evaluate Efficacy, Safety, & Pharmacokinetics of Denosumab in Children w/ OI (OI): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02352753>. Letzter Zugriff: 5. Juli 2022.

24 Erneute Warnung vor Hypokalzämien unter Denosumab. *Der Arzneimittelbrief* 2014; 48, 95-96.

25 Trejo P, Rauch F, Ward L: Hypercalcemia and hypercalciuria during denosumab treatment in children with osteogenesis imperfecta type VI. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2018; 18: 76-80.

26 Sill HF, Taylan C, Nüsken KD et al.: Ein besonderer Fall einer Hyperkalzämie. *Monatsschr Kinderheilkd* 2022; 170: 496-500.

müssen zur Beurteilung der Therapie der OI mit Denosumab die Ergebnisse der Zulassungsstudie abgewartet werden.

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, keine Interessenkonflikte zu haben.

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang Rascher, Erlangen
W.Rascher@t-online.de

Dieser Artikel wurde am 18. August 2022 vorab online veröffentlicht.

Empagliflozin bei Herzinsuffizienz: neue Erkenntnisse?

Die Studie EMPEROR-Preserved (1) untersucht, ob Patienten mit Herzinsuffizienz auch dann von Empagliflozin profitieren, wenn die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) über 40 % liegt.

Herzinsuffizienz

In Abhängigkeit von der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) werden verschiedene Formen der Herzinsuffizienz unterschieden:

- **HFrEF:** die Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (heart failure with reduced ejection fraction,) bei einer LVEF < 40 %,
- **HFpEF:** die Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF (heart failure with preserved ejection fraction) bei einer LVEF ≥ 50 %,
- **HFmrEF:** die Herzinsuffizienz mit geringgradig reduzierter LVEF (heart failure with mildly reduced ejection fraction) bei einer LVEF von 40–49 % als Zwischenform zwischen HFrEF und HFpEF.

Bei Patienten mit HFrEF können Mortalität und Symptomatik durch eine abgestufte medikamentöse Therapie klinisch relevant beeinflusst werden. Die Stufentherapie beinhaltet ACE(Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker (ARB), Beta-rezeptorenblocker, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) sowie Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren (ARNI). Die Wirksamkeit dieser Arzneimittel ist bei HFpEF nicht belegt. Die medikamentöse Therapie der HFpEF beinhaltet in erster Linie eine optimierte Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen. Die größte prognostische Relevanz hat dabei die Therapie der arteriellen Hypertonie. Außerdem sollen bei Zeichen einer Flüssigkeitsretention symptomorientiert Diuretika gegeben werden (2-4).

Empagliflozin

Empagliflozin ist ein Inhibitor des renalen Natrium(Sodium)-Glukose-Cotransporters-2 (SGLT2), der seit 2014 zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) zugelassen ist. Bei Hyperglykämie bewirkt Empagliflozin eine verstärkte renale Glukoseausscheidung und damit eine insulinunabhängige Blutzuckersenkung. Empagliflozin erhielt 2021 außerdem eine Zulassung zur Behandlung erwachsener Patienten mit HFrEF und im März 2022 von Patienten mit HFpEF. Der genaue Wirkmechanismus bei Herzinsuffizienz ist noch nicht geklärt. Diskutiert werden neben der diuretischen Wirkung auch Auswirkungen auf den Myokardstoffwechsel und auf kardiale Ionenkanäle (5).

Studiendesign von EMPEROR-Preserved

Die Studie EMPEROR-Preserved wurde multizentrisch und doppelblind durchgeführt. Die Patienten (n = 5988) wurden im Verhältnis 1:1 auf eine einmal tägliche Gabe von Empagliflozin 10 mg oder Placebo randomisiert. Zusätzlich sah das Studienprotokoll in beiden Studienarmen eine individuell optimierte Begleittherapie vor. Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund

Einhardt, N.

Literatur

- 1 Anker SD, Butler J, Filippatos G et al.: Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction (Supplementary appendix). N Engl J Med 2021; 385: 1451-1461.
- 2 Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung: <https://www.leitlinien.de/the men/herzinsuffizienz/pdf/herzinsuffizienz-3aufl-vers3.pdf> (letzter Zugriff: 11. Juli 2022). AWMF-Register Nr. nvl-006, 3. Auflage, Version 3, ÄZQ 2019.
- 3 Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar LA et al.: 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: A report of the american college of cardiology/american heart association joint committee on clinical practice Guidelines. Circulation 2022; 145: e895-e1032.
- 4 McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al.: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021; 42: 3599-3726.
- 5 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG and L. D. GmbH: Fachinformation "Jardiance® 10 mg, 20 mg Filmtabletten". Stand: März 2022.

von Herzinsuffizienz. Die Studie wurde ereignisgesteuert nach 841 Ereignissen des primären Endpunkts beendet. Die Behandlungsdauer betrug im Median 23 Monate (6).

Vergleichbarkeit der Studienpopulation mit der Zielgruppe in der Versorgung

- 45 % der Patienten kamen aus Europa. Das Durchschnittsalter lag bei 72 Jahren. Frauen wurden etwas seltener als Männer eingeschlossen und waren damit leicht unterrepräsentiert.
- Die Studie EMPEROR-Preserved schloss Patienten mit einer LVEF > 40 % ein. Bei einem Drittel der eingeschlossenen Patienten lag die LVEF unter 50 %. In der Studie EMPEROR-Preserved wird somit eine gemischte Population aus Patienten mit HFpEF und HFmrEF untersucht.
- Voraussetzung für die Studienteilnahme waren NT-proBNP(N-terminal pro-Brain natriuretic Peptide)-Werte > 300 pg/ml (Patienten ohne Vorhofflimmern oder -flattern) bzw. > 900 pg/ml (Patienten mit Vorhofflimmern oder -flattern). Diese Schwellenwerte liegen deutlich höher als die in aktuellen Leitlinien (NT-proBNP-Wert > 125 pg/ml bzw. > 365 pg/ml) empfohlenen Diagnosekriterien (2-4). Hierdurch bestand eine hohe Selektion der Studienteilnehmer: Etwa 38 % der gescreenten Patienten wurden allein aufgrund zu niedriger NT-proBNP-Werte von der Studienteilnahme ausgeschlossen. In der Studie EMPEROR-Preserved wurden somit vor allem schwer erkrankte Patienten untersucht, die ein besonders hohes Risiko für eine Dekompensation der Herzinsuffizienz haben.

Umsetzung der Begleittherapie

- Laut aktuellen Leitlinien (2-4) sollen Patienten mit HFmrEF auf die gleiche Weise medikamentös behandelt werden wie Patienten mit HFpEF. Es liegen keine Daten vor, inwiefern in der Studie EMPEROR-Preserved für Patienten mit HFmrEF die Basistherapie aus ACE-Hemmern/ARB, Betablockern und MRA umgesetzt wurde. Nur sehr wenige Patienten erhielten ARNI (2 %). Eine leitliniengerechte Therapieeskalation mit einem SGLT2-Inhibitor war für die Kontrollgruppe ausgeschlossen.
- Die NVL zu T2DM (7) empfiehlt für Patienten mit komorbider, relevanter kardiovaskulärer Erkrankung die Kombination von Metformin plus SGLT2-Inhibitoren oder Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonist (GLP-1-RA). Bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko soll eine individuelle Therapieentscheidung getroffen werden. In der Studie EMPEROR-Preserved durften SGLT2-Inhibitoren im Kontrollarm nicht eingesetzt werden und nur knapp 1 % der Patienten erhielten einen GLP-1-RA.
- Bei Studienbeginn war der Blutdruck bei mehr als einem Drittel der Patienten unzureichend eingestellt (systolisch ≥ 140 mmHg oder diastolisch ≥ 90 mmHg). Es ist unklar, weshalb trotzdem laut Einschätzung der Prüfer 99,6 % der Patienten bereits zu Studienbeginn „die beste, verträgliche und dabei leitliniengerechte Therapie der Herzinsuffizienz sowie der Begleiterkrankungen bzw. -symptome erhielten“ (8).
- In der Kontrollgruppe erfolgte häufiger eine Intensivierung der diuretischen Therapie als unter Empagliflozin (16 % vs. 20 %), dennoch reduzierte sich das Kör-

6 Packer M, Butler J, Zannad F et al.: Effect of Empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and preserved ejection fraction: EMPEROR-preserved trial (Supplemental material). Circulation 2021; 144: 1284-1294.

7 Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes: – Teilpublikation der Langfassung: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-2aufl-vers1.pdf> (letzter Zugriff: 11. Juli 2022). AWMF-Register Nr. nvl-001, 2. Auflage, Version 1, ÄZQ 2021.

8 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG and L. D. GmbH (2021). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu Empagliflozin (Jardiance®), Modul 4 A Symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5651/2022_03_28_Modul4_Empagliflozin.pdf (letzter Zugriff: 11. Juli 2022). Stand: 12. Juli 2021.

pergewicht unter Empagliflozin im Studienverlauf deutlich stärker als in der Kontrollgruppe (−1,4 kg vs. −0,1 kg). Der unterschiedliche Gewichtsverlauf könnte darauf hindeuten, dass die diuretische Therapie unter Placebo nicht in dem Maße angepasst wurde, wie es der diuretischen Wirkung von Empagliflozin im Interventionsarm entsprach.

Wirksamkeit

Empagliflozin hatte keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität oder die kardiovaskuläre Mortalität. Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz wurden über den Behandlungszeitraum von 23 Monaten um absolut 3,2 % reduziert. Dieser Effekt ist von eher geringer klinischer Relevanz, zumal die Anzahl der Gesamthospitalisierungen nicht signifikant gesenkt wurde (Tabelle 1). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und der Gesundheitszustand wurden nicht beeinflusst. Auch die Häufigkeit von Myokardinfarkten und Schlaganfällen war in beiden Gruppen gleich.

Tabelle 1: Effektivität von Empagliflozin in der Studie EMPEROR-Preserved

Endpunkt	Empagliflozin (n = 2997)	Placebo (n = 2991)
Gesamtmortalität	14,1 %	14,4 %
RR (95 % CI)	1,00 (0,87–1,15)	
p-Wert	p = 0,989	
Kardiovaskulärer Tod	7,3 %	8,2 %
RR (95 % CI)	0,91 (0,76–1,09)	
p-Wert	p = 0,295	
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (nur erstes Ereignis)	8,6 %	11,8 %
RR (95 % CI)	0,71 (0,60–0,83)	
p-Wert	p < 0,001	
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (auch wiederholte Ereignisse)	407	541
RR (95 % CI)	0,73 (0,61–0,88)	
p-Wert	p = 0,001	
Gesamthospitalisierung (nur erstes Ereignis)	42,4 %	44,8 %
RR (95 % CI)	0,92 (0,85–0,99)	
p-Wert	p = 0,032	
Gesamthospitalisierung (auch wiederholte Ereignisse)	2566	2769
RR (95 % CI)	0,93 (0,85–1,01)	
p-Wert	p = 0,101	

CI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko.

Subgruppenanalysen zeigten eine ähnliche Wirksamkeit von Empagliflozin bei Patienten mit und ohne T2DM oder chronische Nierenerkrankung. Mit zunehmender LVEF scheint sich insgesamt die Effektivität von Empagliflozin zu verringern. Die Ergebnisse sind jedoch je nach Kategorisierung der LVEF unterschiedlich. Es gibt Hinweise, dass die Gesamtmortalität bei NYHA III/IV unter Empagliflozin erhöht sein könnte, sowie Hinweise auf eine eventuell erhöhte Rate an Myokardinfarkten bei Frauen. Subgruppenanalysen

legen außerdem nahe, dass mit MRA vorbehandelte Patienten deutlich weniger von Empagliflozin profitieren als Patienten ohne MRA-Therapie (Tabelle 2) (8).

Tabelle 2: Subgruppenanalysen in der Studie EMPEROR-Preserved

Merkmal der Subgruppe	Wirksamkeit von Empagliflozin im Vergleich zur Gesamtgruppe
T2DM oder CKD	kein Hinweis auf unterschiedliche Wirksamkeit
Niedrige LVEF	unklarer Einfluss auf herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen: keine signifikanten Interaktionen bei 2-Kategorien-Einteilung der LVEF (< 50 % vs. ≥ 50 %), aber positive Trendtests bei 3-Kategorien-Einteilung der LVEF (< 50 % vs. 50 % bis < 60 % vs. ≥ 60 %)
Behandlung mit MRA	Hinweis auf geringere Reduktion herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierungen (signifikante Interaktionen bei Erstereignissen, wiederholten Ereignissen und intensivmedizinischen Behandlungen)
NYHA III/IV	Hinweis auf erhöhte Gesamtmortalität (signifikante Interaktion)
Weibliches Geschlecht	Hinweis auf erhöhte Rate an Myokardinfarkten (signifikante Interaktion)
CKD: chronische Nierenerkrankung; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2; NYHA: New York Heart Association-Klassifikation.	

Sicherheit

Unter Empagliflozin traten signifikant vermehrt Harnwegsinfektion (7,9 % vs. 6,1 %), Genitalinfektionen (2,2 % vs. 0,7 %), symptomatischer Hypotonus (6,6 % vs. 5,2 %) und allergische Hautreaktionen (2,6 % vs. 1,8 %) auf. Ketoazidosen waren selten und unter Empagliflozin nicht gehäuft (0,1 % in beiden Studienarmen).

Fazit

Empagliflozin beeinflusste bei Patienten mit Symptomen einer Herzinsuffizienz und einer LVEF > 40 % nicht die Sterblichkeit. Herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen wurden durch Empagliflozin reduziert, aber der Unterschied war gering. Die Gesamtzahl der Hospitalisierungen wurde nicht gesenkt und es wurde kein Effekt auf die Lebensqualität und den Gesundheitszustand der Patienten gezeigt. Es ist unklar, ob Empagliflozin auch bei leitliniengerechter Therapie der Herzinsuffizienz (medikamentöse Stufentherapie bei HFmrEF, adäquate Blutdruckeinstellung, individuell optimierte diuretische Therapie) und der Begleiterkrankungen (insbesondere bei kardiovaskulär vorerkrankten Patienten mit T2DM) zu einer Reduktion herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierungen geführt hätte.

Interessenkonflikte

Die Autorin erklärt, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Natascha Einhart, Dresden
Natascha.Einhart@baek.de

Akutes Leberversagen und aplastische Anämie unter Ethinylestradiol/Levonorgestrel

Fallbericht

Der AkdÄ wurde der Fall einer 18-jährigen Patientin berichtet, die als einzige Medikation über sechs Monate ein kombiniertes orale Kontrazeptivum (KOK) eingenommen hat (Evaluna® 20, Wirkstoffe: Ethinylestradiol und Levonorgestrel). Sie entwickelte eine schwere hepatitische Reaktion mit Dominanz der Cholestase – Übelkeit, Erbrechen, Ikterus – und eine Panzytopenie. Konsekutive zu akuter Hepatitis kam es zu einer schweren aplastischen Anämie, die wiederum eine allogene Knochenmarktransplantation notwendig machte.

Die Patientin hatte keinerlei Vorerkrankungen. Eine infektiöse Genese der akuten Lebererkrankung wurde soweit wie möglich ausgeschlossen (keine Hepatitis A, B, C, E; CMV; HSV; VZV; HIV; Treponema pallidum; Toxoplasmose). Es fand sich kein Anhalt für eine Schädigung durch eine Stoffwechselerkrankung wie z. B. Morbus Wilson, Hämochromatose, Alpha-1-Antitrypsinmangel oder im Rahmen einer Autoimmunhepatopathie.

Arzneimittel

Das Präparat Evaluna® enthält pro Tablette 20 µg Ethinylestradiol und 100 µg Levonorgestrel in fixer Kombination und ist zugelassen zur oralen Kontrazeption (1). Die kontrazeptive Wirkung beruht auf dem Zusammenspiel verschiedener Faktoren, wobei die Ovulationshemmung und Endometriumveränderungen als die wichtigsten Faktoren angesehen werden.

Cholestatischer Ikterus ist als seltene Nebenwirkung in der Fachinformation von Evaluna® aufgeführt. Weiterhin sind Leberschaden wie z. B. Hepatitis und Leberfunktionsstörung als mögliche Nebenwirkungen genannt. Da letztere erst unter der Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva nach ihrer Zulassung berichtet wurden, kann ihre Häufigkeit nicht berechnet werden (1). Panzytopenie und aplastische Anämie sind im Gegensatz dazu keine bekannten Nebenwirkungen von Evaluna®.

Krankheitsbild

Viele Arzneimittel werden über die Leber verstoffwechselt. Daher können Medikamente Leberschädigungen verursachen, die entweder hepatozellulär oder cholestatisch oder eine Mischform davon sind. Östrogene – und damit KOK – können cholestatische Leberschäden bedingen (2).

Östrogene und KOK führen zu einer Cholestase durch Hemmung der Bilirubin- und Gallensäuresekretion, indem sie vermutlich mit Kernrezeptoren interagieren, die den Gallensäure- und Bilirubinstoffwechsel modulieren. Frauen mit Cholestase durch KOK haben oft eine Vorgeschichte mit Cholestase in der Schwangerschaft (mit Gelbsucht und/oder Pruritus); zudem sind genetische Variationen in den Gallensäuretransportergenen häufig. Östrogene und KOK können daher eine leichte Hemmung der Bilirubinausscheidung verursachen, was bei Patienten mit Störungen des Bilirubinstoffwechsels zu Gelbsucht führt. Östrogene und KOK können aber auch eine symptomatische cholestatische Leberschädi-

Rosien, U.

Zieschang, M.

Literatur

- 1 MEDA Pharma GmbH & Co. KG: Fachinformation „Evaluna® 20“. Stand: September 2021.
- 2 Navarro VJ, Senior JR: Drug-related hepatotoxicity. N Engl J Med 2006; 354: 731-739.

LiverTox ist eine englischsprachige Datenbank des National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, die aktuelle Informationen über Diagnose, Ursache, Häufigkeit, klinische Symptomatik und Behandlung von Leberschäden bietet, die auf verschreibungspflichtige und nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel sowie ausgewählte pflanzliche Mittel und Nahrungsergänzungsmittel zurückzuführen sind. Informationen über ein bestimmtes Arzneimittel oder ein Nahrungsergänzungsmittel finden Sie, indem Sie den Namen des Medikaments oder Nahrungsergänzungsmittels in die Suchmaske eingeben oder indem Sie die alphabetische Liste der Wirkstoffe durchsuchen:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>.

gung verursachen, die typischerweise während der ersten paar Therapiezyklen und selten nach sechs Monaten auftritt. Der Beginn ist schleichend mit Müdigkeit und Juckreiz, gefolgt von Übelkeit, dunklem Urin und Gelbsucht. Die Erhöhungen der Serumenzyme sind in der Regel gemischt oder cholestatisch, obwohl die Alanin-Aminotransferase (ALT) sehr früh deutlich erhöht sein kann (5- bis 20-fach) (3).

Unter aplastischer Anämie werden verschiedene, pathogenetisch uneinheitliche Knochenmarkinsuffizienzen zusammengefasst. Ursprünglich kann entweder eine immunologische Pathogenese oder eine idiosynkratische Arzneimittelreaktion sein (4).

Bewertung der Kausalität

Östrogene und insbesondere Kombinationen von Östrogenen und Gestagenen wurden mit Episoden ausgeprägter Erhöhungen der Serum-Aminotransferasen (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) ohne Symptome, Gelbsucht oder Cholestase in Verbindung gebracht. Die Anomalien verschwinden schnell, wenn die Hormonbehandlung abgesetzt wird (3). In den Zulassungsstudien von niedrig dosierten KOK war keine statistisch signifikant erhöhte Rate an toxischen/akuten Leberschädigungen im Vergleich zu Placebo dokumentiert. Die früheren, höher dosierten KOK führten häufig zu Erhöhungen der Leberenzyme in Serum (3). So fand sich bis 2016 in der Fachinformation von KOK nur der Hinweis wieder, dass akute oder chronische Leberfunktionsstörungen eine Unterbrechung der KOK-Einnahme erforderlich machen können, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben (5). Ende 2016 wurde cholestatischer Ikterus als seltene Nebenwirkung in die Fachinformation von KOK aufgenommen.

Somit können auch neuere KOK mit niedrigeren Hormondosierung eine Leberschädigung mit intrahepatischer Cholestase, aber in der Regel nur geringer Entzündung und Nekrose der Hepatozyten verursachen. Eine Kausalität zwischen den hepatischen Beschwerden und der Einnahme des KOK erscheint mindestens als möglich. Ein protrahierter Verlauf bis zur Erholung ist in vielen Fallberichten beschrieben, chronische Leberschäden oder akutes Leberversagen bislang jedoch nicht. Auch in dem berichteten Fall kann aus den berichteten Befunden (vierstellige Transaminasen, Bilirubin bei 30 mg/dl) nicht ein akutes Leberversagen abgeleitet werden, da formale Angaben zur Leberfunktionsstörungen/Koagulopathie oder hepatischem Koma fehlen bzw. diese Kriterien nicht erfüllt waren.

Eine aplastische Anämie kann durch eine akute Hepatitis jedweder Genese induziert werden und wurde vor allem bei jüngeren Menschen beschrieben (4;7). Die hier berichtete schwere aplastische Anämie mit wiederholt septischen Erkrankungsepisoden ist als eine sehr seltene Komplikation der Hepatitis anzusehen und steht hier in der Kausalkette. Hier ist eine seltene Komplikation der Medikation mit einer sehr seltenen Komplikation der induzierten Hepatitis vergesellschaftet. Diese Koinzidenz ist nicht als Kausalität im Sinne einer Nebenwirkung des KOK anzusehen.

3 LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury: Estrogens and Oral Contraceptives: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548539/> (letzter Zugriff: 29. August 2022). Stand: 28. Mai 2020.

4 Schrezenmeier H, Brümmendorf TH, Deeget HJ et al.: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (Hrsg.): Aplastische Anämie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/aplastische-anaemie/@@guideline/html/index.html> (letzter Zugriff: 29. August 2022). Onkopedia-Leitlinien, August 2018.

5 MEDA Pharma GmbH & Co. KG: Fachinformation „Evaluna® 20“. Stand: Juli 2016.

Das akute Leberversagen (ALV) ist eine seltene Erkrankung mit hoher Mortalität, da es sich als eine schwerwiegende, potenziell reversible Störung der hepatozellulären Funktion bei Patienten ohne präexistente Lebererkrankung und einer Erkrankungsdauer zwischen 12 und 26 Wochen darstellt. Das ALV ist definiert durch:

- Lebersynthesestörung mit konsekutiver Gerinnungsstörung (INR > 1,5);
- hepatische Enzephalopathie (6).

6 Rutter K, Horvatits T, Drolz A et al.: Akutes Leberversagen [Acute liver failure]. Med Klin Intensivmed Notfmed 2018; 113: 174-183.

7 Qureshi K, Sarwar U, Khallafi H: severe aplastic anemia following acute hepatitis from toxic liver injury: literature review and case report of a successful outcome. Case Reports Hepatol 2014: 216570.

Fazit für die Praxis

Anwenderinnen von KOK sollten auf mögliche klinische Zeichen einer Leberschädigung wie Juckreiz, Ikterus und Abgeschlagenheit achten und sich beim Auftreten ärztlich vorstellen. Verdachtsfälle von Nebenwirkungen unter KOK sollten der AkdÄ mitgeteilt werden.

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt

Dieser Artikel wurde am 13. September 2022 vorab online veröffentlicht.

Leberversagen nach Rosuvastatin

Fallbericht

Der AkdÄ wurde der Fall eines 70-jährigen Patienten berichtet, der nach einem akuten Leberversagen unter der Therapie mit Rosuvastatin verstarb. Der Mann nahm seit etwa acht Wochen Rosuvastatin (10 mg, 1 x täglich) ein, als Übelkeit und Erbrechen sowie ein Ausschlag am ganzen Körper, vor allem an Bauch und Unterschenkel, auftraten. Der Hausarzt pausierte Rosuvastatin und verordnete 50 mg Prednisolon, die zu einer leichten Besserung der Beschwerden führten. Etwa drei bis vier Tage später wurde der Patient durch den Hausarzt aufgrund einer akuten Hepatitis ins Krankenhaus eingewiesen. Der Patient klagte über Schwindel und Dyspnoe. Weiterhin bestand eine Thrombozytopenie im Rahmen eines toxischen Knochenmarkschadens nach Alkoholabusus in der Jugend.

In der Gastroenterologie wurde eine Sonographie des Abdomens durchgeführt. Dabei ließen sich ein Zirrhoseaspekt und eine Pfortaderthrombose ausschließen. Aufgrund akuter Vigilanzminderung wurde der Patient nach einem Tag auf die Intensivstation verlegt, wo mittels CCT eine intrakranielle Blutung ausgeschlossen wurde. Bei fehlenden Schutzreflexen erfolgte die Intubation. Laborchemisch zeigte sich eine schwere kompromittierte plasmatische Gerinnung, stark erhöhte Transaminasen, eine schwere Hyperbilirubinämie zugunsten des direkten Bilirubins, ein stark erhöhter Ammoniakwert sowie sehr hohe Laktatwerte und fortwährend hypoglykämie Blutzuckerwerte als Zeichen der schweren Leberinsuffizienz. Neben kontinuierlicher Glukosesubstitution und Stabilisierung der Gerinnung mit Fibrinogen und Thrombozyten wurde bei Anurie und persistierender hoher Laktatazidose eine kontinuierliche venovenöse Hämodialyse begonnen. Die Hepatitis-Serologie ergab keinen Anhalt für eine akute Infektion. Im weiteren Verlauf kam es zu einer Progredienz mit schwerer therapierefraktärer metabolischer Azidose, zunehmender Laktatämie und hämodynamischer Instabilität. Der Patient verstarb am vierten Tag nach der Krankenhausaufnahme.

Rosien, U.

Einhart, N.

Arzneimittel

Rosuvastatin ist ein selektiver, kompetitiver Hemmstoff der HMG-CoA-Reduktase, die eine Schlüsselrolle in der körpereigenen Cholesterinsynthese spielt. Rosuvastatin erhöht die Anzahl der hepatischen LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche, wodurch die Aufnahme und der Abbau von LDL beschleunigt werden, und es hemmt die Synthese von VLDL in der Leber. Dadurch wird die Gesamtzahl von VLDL- und LDL-Partikeln reduziert (1).

So wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern wird auch bei Rosuvastatin empfohlen, vor sowie drei Monate nach Behandlungsbeginn Leberfunktionstests durchzuführen (1).

In der Europäischen Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen (EudraVigilance) finden sich unter den Verdachtsberichten zu Rosuvastatin über 2200 Fälle von hepatobiliären Störungen unter diesem Statin (2). Schwere Leberschädigungen sind selten, aber in Einzelfällen dokumentiert (3;4).

Literatur

- 1 AstraZeneca GmbH: Fachinformation „Crestor® 5 mg/10 mg/20 mg Filmtabletten“. Stand: März 2022.
- 2 Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen: <https://www.adrreports.eu/de/search.html>. Stand: 24. Juni 2022.
- 3 Cai T, Abel L, Langford O et al.: Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *BMJ* 2021; 374: n1537.
- 4 Shah J, Lingiah V, Pysopoulos N, Galan M: Acute liver injury in a patient treated with rosuvastatin: a rare adverse effect. *Gastroenterology Res* 2019; 12: 263-266.

Krankheitsbild

Das akute Leberversagen ist eine schwere und plötzlich auftretende Form der Leberinsuffizienz, die mit einer hohen Letalität assoziiert ist. Als wichtigste Merkmale der akuten Leberinsuffizienz gelten vor allem die akute Entwicklung eines Ikterus, die Einschränkung der Lebersyntheseleistung (vor allem als Koagulopathie) sowie das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie bei Patienten ohne eine vorbestehende Lebererkrankung.

Bei der Entstehung des Leberversagens spielen medikamentös-toxische Ursachen (vor allem Paracetamol) und Virushepatitiden eine übergeordnete Rolle. Die Therapie richtet sich nach dem Auslöser (z. B. durch Gabe von N-Acetylcystein bei Paracetamol-Intoxikation). Bei progredientem, nicht anders beherrschbarem Leberversagen bleibt die Lebertransplantation die einzig mögliche Therapie (5;6).

Bewertung der Kausalität

Statine gelten bezüglich der Leber als weitgehend sichere Medikamente. Eine geringe Erhöhung der Leberenzyme im Serum unter der Therapie mit Statine ist nicht ungewöhnlich, in der Fachinformation von Rosuvastatin adressiert und in der Ärzteschaft gut bekannt (1).

Die potenziell protektive Wirkung von Statinen bezogen auf den Progress einer nicht alkoholischen Fettleberhepatitis, aber auch chronischer viraler Hepatitiden, wird in den letzten Jahren intensiv diskutiert (7;8).

In der Fachinformation zu Rosuvastatin sind als schwere Nebenwirkungen erhöhte hepatische Transaminasen als seltene und Gelbsucht und Hepatitis als sehr seltene Nebenwirkungen (weniger als 1:10.000) aufgeführt (1). Ein akutes Leberversagen wird mit den genannten Begriffen nicht abgedeckt und ist wahrscheinlich auch im Bewusstsein der Ärzteschaft nicht präsent. Es gibt aber einzelne Fallberichte, die auch eine DILI (Drug-induced Liver Injury) mit autoimmuner Komponente (und Ansprechen auf Prednisolon) umfassen (4).

In der Fachinformation zu Arzneimitteln mit Simvastatin, Atorvastatin und Pravastatin ist Leberversagen mit teils tödlichem Ausgang als sehr seltene Nebenwirkung aufgeführt (9-11).

Es ist unklar, ob die im berichteten Fall durchgeführte Diagnostik neben der Hepatitis-Serologie auch die Bestimmung von Autoantikörpern und eine toxikologische Untersuchung inkludierte. Zudem kann eine Einnahme anderer hepatotoxischer Substanzen durch den Patienten nicht komplett ausgeschlossen werden. Im Arztbrief ist kein Therapieversuch mit N-Acetylcystein dokumentiert, der bei unklarem Leberversagen, unabhängig von einer Paracetamol-Anamnese, indiziert wäre. Auch eine fortgesetzte Gabe von Kortikosteroiden ist nicht beschrieben.

Es lässt sich aus diesen Gründen ein möglicher bis wahrscheinlicher kausaler Zusammenhang zwischen der Einnahme von Rosuvastatin und dem Leberversagen annehmen.

5 Bernal W, Williams R: Acute liver failure. Clin Liver Dis (Hoboken) 2020; 16 (Suppl. 1): 45-55.

6 Thomas AM, Lewis JH: Nonacetaminophen drug-induced acute liver failure. Clin Liver Dis 2018; 22: 301-324.

7 Torres-Peña JD, Martín-Piedra L, Fuentes-Jiménez F: Statins in non-alcoholic steatohepatitis. Front Cardiovasc Med 2021; 8: 777131.

8 Vahedian-Azimi A, Shojaie S, Banach M et al.: Statin therapy in chronic viral hepatitis: a systematic review and meta-analysis of nine studies with 195,602 participants. Ann Med 2021; 53: 1227-1242.

9 Mylan Germany GmbH: Fachinformation „Simvadura 80 mg Filmtabletten“. Stand: Oktober 2020.

10 Viatris Pharma GmbH: Fachinformation „Sortis® Filmtabletten“. Stand: Mai 2022.

11 Ratiopharm GmbH: Fachinformation „Pravastatin-ratiopharm Tabletten“. Stand: September 2018.

Fazit für die Praxis

Akutes Leberversagen ist unter Rosuvastatin nicht als mögliche Nebenwirkung aufgeführt. Es ist aber eine bekannte, wenn auch sehr seltene Nebenwirkung anderer Statine, sodass in der Praxis auch unter Rosuvastatin auf Symptome eines Leberversagens geachtet werden sollte. Insbesondere neu eingestellte Patienten sollten anfangs engmaschig kontrolliert werden.

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

Dr. med. Natascha Einhart, Dresden

Dieser Artikel wurde am 13. September 2022 vorab online veröffentlicht.

Herpes zoster nach COVID-19-Impfung

Herpes zoster

Herpes zoster (HZ) (1) ist klinisch charakterisiert durch die Symptomen-Trias: a) die Hauteffloreszenz „Herpes“, d. h. gruppiert angeordnete Bläschen auf gerötetem Grund (Abbildung 1), b) die in der Regel einseitige Verteilung über ein von einem Nerv versorgten Hautareal (Dermatom) (Abbildung 2), c) Schmerzen, die dem Nervenverlauf im betroffenen Dermatom zuzuordnen sind. Ursächlich ist eine Reaktivierung des Varizella-Zoster-Virus (VZV, Humanes Herpes Virus 3), das im Zuge einer Primärinfektion (Varizellen/Windpocken) verschiedene Ganglien des Rückenmarks oder der Hirnnerven befällt. Die Reaktivierung wird gefördert durch eine Beeinträchtigung der zellulären Immunität, in fortgeschrittenem Alter, bei Immunsuppression unterschiedlicher Genese oder bei verschiedenen Komorbiditäten, z. B. rheumatoide Arthritis oder Diabetes mellitus. So ist die Inzidenz von HZ altersabhängig und steigt ab Lebensalter (LA) > 50 Jahre deutlich an (Abbildung 3 (2)). In einem Review wurden Inzidenzraten in der Allgemeinbevölkerung Europas mit LA > 50 Jahre im Bereich 5,23–10,9 per 1000 Personenjahre genannt, mit generell höheren Inzidenzen bei Frauen (3). Epidemiologische Studien in jüngerem LA (< 45 Jahre) zeigen niedrigere Inzidenzen: In den Altersgruppen < 40 Jahre lagen die Inzidenzen in Deutschland zwischen 3,04 und 3,5/1000/Jahr und in der Altersgruppe 40–49 Jahre bei 4,13 (4).



Abbildung 1: „Gruppiert angeordnete Bläschen auf gerötetem Grund“ = HERPES (eine Effloreszenz!) (Ausschnitt aus Abbildung 2)
(Copyright: A. Schnuch)

COVID-19 und Herpes zoster

Mit dem pandemischen Auftreten von COVID-19 und den COVID-19-Impfungen wurde das Spektrum der Herpes-zoster-assoziierten, möglicherweise ätiologischen Faktoren erweitert (5;6).

In einer retrospektiven Kohortenstudie untersuchten Bhavsar et al. das Risiko für die Entwicklung eines HZ nach COVID-19-Diagnosestellung. Dazu wurden Datensätze von 394.677 Personen ≥ 50 Jahre mit einer COVID-19-Diagnose in die Analyse eingeschlossen. Diesen gegenübergestellt – und dabei unter Einschluss zahlreicher Faktoren exakt gematcht – wurden 1.577.346 Personen im selben Alter, die nicht an COVID-19 erkrankt waren. Die Daten stammten aus mehreren Datenbanken US-amerikanischer Kran-



Abbildung 2: Herpes zoster bei einem achtjährigen Jungen; schmerzhaftes, segmentales Exanthem
(Copyright: A. Schnuch)

Schnuch, A.

Literatur

- 1 Patil A, Goldust M, Wollina U: Herpes zoster: a review of clinical manifestations and management. *Viruses* 2022; 14: 192.
- 2 Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) beim RKI: Wissenschaftliche Begründung zur Empfehlung einer Impfung mit dem Herpes zoster-subunit-Totimpfstoff. *Epidemiologisches Bulletin* 2018; Nr. 50: 541-567.
- 3 van Oorschot D, Vroeling H; Bunge E et al.: Systematic literature review of herpes zoster incidence worldwide. *Hum Vaccines Immunother* 2021; 17: 1714-1732.
- 4 Ultsch B, Köster I, Reinhold T et al.: Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany. *Eur J Health Econ* 2013; 14: 1015-1026.

Das Paul-Ehrlich-Institut führte im Dezember 2021 im Rahmen des Sicherheitsberichts zu COVID-19-Impfstoffen eine Observed-versus-Expected-Analyse zu Herpes zoster (HZ) unter den COVID-19-Impfstoffen. Berücksichtigt wurden die Meldungen bis zum 30. November 2021 unter den vier damals verfügbaren Impfstoffen: Comirnaty®, JCOVDEN® COVID-19 Vaccine Janssen, Spikevax® und Vaxzevria®. Die berichtete Anzahl von HZ nach 14, 30 und 42 Tagen nach dem Impfen war niedriger als auf Basis der verwendeten Hintergrundrate statistisch zufällig zu erwarten wäre. Informationen dazu:

https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-inhalt.html?sessionid=7A8EAB9780EF1A8DEEF13EDBD722AC83.intranet242?nn=169730&cms_pos=6.

kenversicherer mit insgesamt mehr als 127 Mio. Versicherten. Personen mit einer COVID-19-Diagnose hatten ein 15 % höheres Risiko als Personen ohne COVID-19 (adjusted incidence rate ratio (aIRR): 1,15; 95 % Konfidenzintervall [CI] 1,07–1,24; $p < 0,001$). Das Risiko war noch höher (21 %) bei den hospitalisierten Patienten (5).

5 Bhavsar A, Lonnet G, Wang C et al.: Increased risk of herpes zoster in adults ≥ 50 years old diagnosed with COVID-19 in the United States. Open Forum Infect Dis 2022; 9: ofac118.

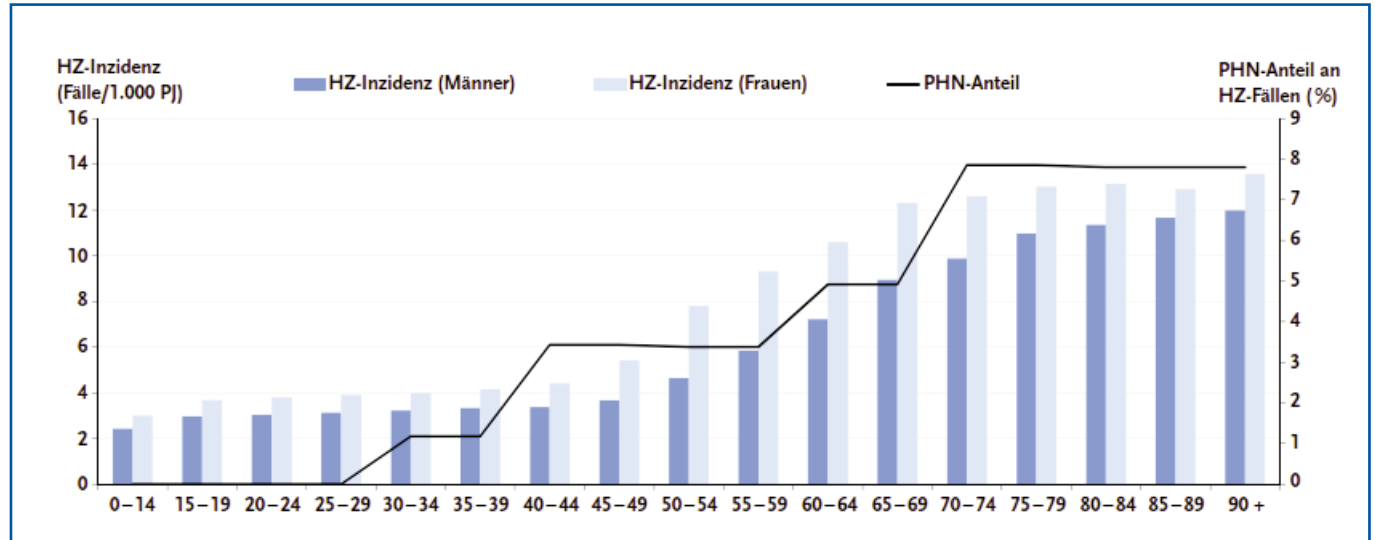


Abbildung 3: Inzidenz des Herpes zoster (HZ) nach Alter und Geschlecht sowie Anteil der postherpetischen Neuralgie (PHN) an den HZ-Fällen in Deutschland (2)

Barda et al. analysierten die Daten der Clalit Health Services (CHS) in Israel in Bezug auf eine Reihe potenzieller Nebenwirkungen durch Tozinameran (BNT162b2). Ausgehend von 3.455.926 Teilnehmern (CHS-Mitglieder) wurden schließlich 884.828 Geimpfte und 884.828 gematchte Kontrollen (Nichtgeimpfte) verglichen. Für eine HZ-Infektion ergab sich eine signifikante Risikoerhöhung (Risk Ratio (RR), 1,43; 95 % CI 1,20–1,73), wohingegen die COVID-19-Erkrankung selbst in dieser Analyse nicht mit einem erhöhten HZ-Risiko assoziiert war. Es sei angemerkt, dass die Risikoerhöhung durch die Impfung für Myokarditis am ausgeprägtesten war (RR 3,24; 95 % CI 1,55–12,44) – es sei aber auch betont, dass das Risiko durch die Erkrankung selbst (COVID-19) sogar noch höher war (RR 18,28; 95 % CI 3,95–25,12) (6).

6 Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y. et al.: Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide setting. N Engl J Med 2021; 385: 1078-1090.

Wan et al. berichten über die Ergebnisse einer Fall-Kontroll-Studie aus Hongkong, die die HZ-Hospitalisierung nach Impfung mit dem chinesischen CoronaVac und dem Biontec-Präparat Tozinameran (BNT162b2) untersuchte (7). 545 Patienten waren wegen HZ hospitalisiert, unter ihnen waren 44 mit CoronaVac und 47 mit Tozinameran (BNT162b2) geimpft. In der „self-controlled case series study“ waren die Risiken für eine Hospitalisierung wegen HZ signifikant erhöht (hier wiedergegeben für Tozinameran (BNT162b2): Die aIRR lag zwischen 5,14 und 5,82, jeweils in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens. In die „nested-case-control-study“ gingen 554 Fälle und 4944 gematchte Kontrollen ein. 27 Fälle und 126 Kontrollen waren mit Tozinameran geimpft. Diese Impfung war signifikant mit einem erhöhten Risiko für eine HZ-Hospitalisierung nach der ersten Impfung assoziiert (adjusted Odds Ratio (OR): 2,60 (0–13 Tage), 3,93 (14–27 Tage)), nicht jedoch nach der zweiten Impfung. Auf der Basis der relativen Raten (mit ähnlichen Ergebnissen für die „nested-case control-study“) schätzten die Autoren für die Tozinameran(BNT162b2)-Impfung einen Exzess von sieben Hospitalisierungsfällen pro einer Million Impfdosen. Die

7 Wan EYF, Chiu CSL, Wang Y et al.: Herpes zoster related hospitalization after inactivated (CoronaVac) and mRNA (BNT162b2) SARS-CoV-2 vaccination: a self-controlled case series and nested case-control study. Lancet Reg Health West Pac 2022; 21: 100393.

Schlussfolgerung war: Zwar wurde ein signifikant erhöhtes Risiko für eine HZ-Hospitalisierung durch die Impfung identifiziert, das absolute Risiko wurde aber als sehr gering eingestuft. Der protektive Effekt der Impfung würde im Vergleich zur Nebenwirkung deutlich überwiegen.

Neben solchen umfangreichen Studien gibt es eine Reihe von Kasuistiken, die über das Auftreten von HZ nach COVID-19-Impfungen (verschiedene Präparate) berichten, die Komorbiditäten (Hypertonie, Autoimmunerkrankungen, Immunsuppression) erfassten (8) oder die Verteilung der Dermatome bei COVID-19-Vakzin-assoziiertem HZ (kein Unterschied) (9)). Diese Kasuistiken, wie aber auch die umfangreichen Statistiken (zitiert bei (1)) ([European EudraVigilance Database, United States Vaccine Adverse Event Report System (VAERS) oder in Deutschland RKI) erlauben jedoch keinen Schluss hinsichtlich der kausalen Rolle der Impfung bei der HZ-Entstehung.

Gleichwohl können die Kasuistiken Besonderheiten aufdecken, insofern, als sich die Vakzin-assoziierten HZ-Fälle offenbar in Bezug auf die Altersverteilung von der HZ-Allgemeinbevölkerung unterscheiden.

Auch Patienten jüngeren Alters (< 50 Jahre) waren betroffen. Von einem ausgesprochen jungen Alter (oft < 30 Jahre) der HZ-Fälle wurde berichtet (10-13). Patienten mit COVID-19-Impfung-assoziiertem HZ (n = 35) wiesen einen LA-Median von 46 Jahren (35–68) auf (14), und waren damit deutlich jünger als die nicht geimpfte HZ-Population (vgl. Abbildung 3). Català et al. betonen, dass besonders der Anteil von COVID-19-geimpften HZ-Patienten ohne Komorbidität und LA < 50 Jahren mit fast 30 % auffallend hoch sei (15). Und Preta et al. merken an, dass die 7728 Vakzin-assoziierten HZ-Fälle in einem großen Register (Vigibase) „jünger“ seien als die HZ-Fälle der Allgemeinbevölkerung, und vermuten eine „spezifische Pathophysiologie“ (16).

Fazit für die Praxis

Zum Risiko eines HZ nach Impfung gegen COVID-19 liegen unterschiedliche Daten vor. Ergebnisse von zwei retrospektiven Untersuchungen in Hongkong und Israel weisen darauf hin, dass das *relative* Risiko zwar erhöht, das *absolute* Risiko jedoch sehr gering ist. Fallberichte und Registerdaten zu HZ nach Impfung gegen COVID-19 deuten darauf hin, dass im Vergleich zu ungeimpften HZ-Patienten jüngere Menschen betroffen sein könnten. Auswertungen des PEI ergaben für Deutschland kein Signal, dass HZ nach Impfung gegen COVID-19 vermehrt auftritt, möglicherweise aufgrund der Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) für eine Impfung gegen HZ bei älteren Menschen und Risikopatienten. Weitere Untersuchungen beispielsweise zu möglichen Pathomechanismen sind für eine abschließende Bewertung notwendig.

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, keine Interessenkonflikte zu haben.

Prof. Dr. med Axel Schnuch, Neu-Eichenberg
aschnuc@gwdg.de

8 Triantafyllidis KK, Giannos P, Mian IT et al.: Varicella Zoster Virus reactivation following COVID-19 vaccination: a systematic review of case reports. *Vaccines* 2021; 9: 1013.

9 Iwanaga J, Fukuoka H, Fukuoka N et al.: A narrative review and clinical anatomy of Herpes zoster infection following COVID-19 vaccination. *Clin Anat* 2021; 35: 45-51.

10 Lebedeva V, Müller C, Dissemmond J: Mehrsegmentaler Zoster eines gesunden 20-jährigen nach COVID-19-Impfung. *Hautarzt* 2022; 73: 220-221.

11 Rodríguez-Jiménez P, Chicharro P, Cabrera L-M et al.: Varicella-zoster virus reactivation after SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccination: report of 5 cases. *JAAD Case Rep* 2021; 12: 58-59.

12 Özdemir AK, Kayhan S, Cakmak, SK: Herpes zoster after inactivated SARS-CoV-2 vaccine in two healthy young adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35: e846-e847.

13 van Dam CS, Lede I, Schaar et al.: Herpes zoster after COVID vaccination. *Int J Infect Dis* 2021; 111: 169-171.

14 Fathy RA, McMahon DE, Lee C et al.: Varicella-zoster and herpes simplex virus reactivation post-COVID-19 vaccination: a review of 40 cases in an International Dermatology Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022; 36: e6-e9.

15 Català A, Munoz-Santos C, Galvan-Casas C et al.: Cutaneous reactions after SARS-CoV-2 vaccination: a cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases. *Br J Dermatol* 2022; 186: 142-152.

16 Préta L-H, Contejean A, Salvo F et al.: Association study between herpes zoster reporting and mRNA COVID-19 vaccines (BNT162b2 and mRNA-1273). *Br J Clin Pharmacol* 2022; 88: 3519-3534.

Dieser Artikel wurde am 13. September 2022 vorab online veröffentlicht.

Eine seltene Komplikation bei einem häufig verordneten Medikament:

Junge Patientin mit einem Basaliom unter Infliximab-Therapie

Nachdruck aus dem Hessischen Ärzteblatt 05/2022, S. 310, frei abrufbar unter www.laekh.de

Einleitung

Die Colitis ulcerosa ist die häufigste gastroenterologische Erkrankung weltweit (1). Bei einer hohen Inzidenz im westeuropäischen Raum sind derzeit ca. zwei Millionen Menschen mit einer Colitis ulcerosa diagnostiziert (2). Die epidemiologische Verteilung der Krankheit zeigt den größten Peak im Alter von 15–30 Jahren (3). Junge Patienten leiden durch Alltagseinschränkungen besonders unter den typischen Symptomen der Colitis ulcerosa. Studien zeigten unter den Einschränkungen im Alltag der Betroffenen eine subjektiv deutlich verringerte Lebensqualität (4) durch verminderte Energie zur Alltagsbewältigung, soziale Isolation und deutliche Überforderung im Umgang mit der Erkrankung nach Erstdiagnose (5;6).

Nach aktueller AWMF-Leitlinie zur Therapie zählt der Einsatz von Infliximab als TNF-Blocker zur ersten Wahl bei schwerer oder fulminanter Colitis ulcerosa und Kontraindikationen für Steroidtherapien (7). Dies gilt als optimales Medikament für ein Patientenkontinuum, welches durch das junge Alter und die alltagseinschränkende Erkrankung eine besonders wirksame, nebenwirkungsarme und schnelle Therapie benötigt (8).

Der monoklonale Antikörper bindet sowohl an den löslichen als auch an den transmembranär gelegenen Tumornekrose-Faktor α an. Dieser spielt eine wichtige Rolle als proinflammatorisches Zytokin zur Dysregulation einer mukosalen Immunreaktion und wird derart neutralisiert (9). Dieses Medikament scheint aufgrund seiner hochspezifischen Wirkweise für Patienten mit schweren Verläufen ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis zu haben. In der Regel handelt es sich um eine langfristige Anwendung.

Der präsentierte Fall mit einer weniger bekannten Nebenwirkung nach langfristiger Anwendung über 15 Jahre ist Anlass, diese Problematik vorzustellen.

Fallbeschreibung

Eine 30-jährige Patientin mit einem Hauttyp Typ 2 nach Fitzpatrick (helle Hautfarbe, blonde Haare, oft Sommersprossen) (10) und kaukasischer Herkunft stellte sich aufgrund einer neu aufgetretenen Hautveränderung mit einer rötlichen, größenprogredienten Hauteffloreszenz im Bereich der linken Wange in unserer Plastischen Sprechstunde vor. Nachdem über vier Monate zuvor keine Besserung bei Größenprogredienz eintrat, überwies der Hausarzt nach bioptischer Sicherung eines Basalioms mit einer R1-Situation die Patientin zur weiteren Behandlung in unsere Klinik.

Die klinische, jedoch für eine junge Patientin eher ungewöhnliche, Diagnose eines Basalioms gab Anlass für eine ausführliche Anamneseerhebung. Bakos et al. beschrieben die Inzidenz des Basalzellkarzinoms bei Patienten unter 40 Jahren mit Hautveränderungen unter 1,4 % (11). Aufgrund dieser niedrigen Inzidenz für das Auftreten sollte in dem vorliegenden Fall ein theoretischer Zusammenhang zwischen der Langzeiteinnahme des

Amini, C.

Kallinowski, J.

Menke, H.

Literatur

- 1 Bressler, B., et al., Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology*, 2015. 148(5): p. 1035–1058 e3.
- 2 Biancone, L., et al., European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. *J Crohns Colitis*, 2008. 2(1): p. 63–92.
- 3 Loftus, E.V., Jr. and W.J. Sandborn, Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 2002. 31(1): p. 1–20.
- 4 Petrak, F., et al., Impaired health-related quality of life in inflammatory bowel diseases: psychosocial impact and coping styles in a national German sample. *Scand J Gastroenterol*, 2001. 36(4): p. 375–382.
- 5 Casati, J., et al., Concerns of patients with inflammatory bowel disease: a review of emerging themes. *Dig Dis Sci*, 2000. 45(1): p. 26–31.
- 6 Stjernman, H., et al., Worries and concerns in a large unselected cohort of patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*, 2010. 45(6): p. 696–706.
- 7 Authors and Collaborators, [Updated S3-Guideline Colitis ulcerosa. German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) – AWMF Registry 021/009]. *Z Gastroenterol*, 2018. 56(9): p. 1087–1169.
- 8 Peyrin-Biroulet, L., et al., Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*, 2015. 110(9): p. 1324–1338.
- 9 Hemperly, A. and N. Vande Castele, Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Infliximab in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pharmacokinet*, 2018. 57(8): p. 929–942.
- 10 Gupta, V. and V.K. Sharma, Skin typing: Fitzpatrick grading and others. *Clin Dermatol*, 2019. 37(5): p. 430–436.
- 11 Bakos, R.M., et al., Risk factors for early-onset basal cell carcinoma in a German institution. *Eur J Dermatol*, 2011. 21(5): p. 705–709.

TNF- α -Blockers und der Entstehung des Basalioms hergestellt werden. Als Nebenerkrankungen gab die Patientin lediglich eine Colitis ulcerosa an, welche in dieser Altersgruppe nicht selten ist. Sie hatte keine regelmäßige oder intensive UV-Lichtexposition, jedoch sei bei der Großmutter der Patientin ein Basaliom im hohen Alter bioptisch gesichert und chirurgisch exzidiert worden. Als Dauermedikation und Therapie der entzündlichen Darmerkrankung, nehme die Patientin nur Infliximab seit 15 Jahren regelmäßig ein.

Es erfolgte eine operative Therapie aufgrund der sichtbaren Lokalisation im Gesicht der jungen Patientin nach den Prinzipien der Mohs-Chirurgie (12) zweizeitig mit primärer Exzision und temporärer alloplastischer Deckung des Defektes mit einer Ausdehnung von ca. 2 x 2 cm. Mikroskopisch zeigte sich eine infiltrativ wachsende Läsion bestehend aus basaloid differenzierten Zellkomplexen mit peritumoralem Retraktionsphänomen und peripherer Palisadenstellung der Zellkerne. Die pathologische Untersuchung bestätigte die Diagnose eines nodulären Basalioms mit R0-Situation und den für ein low grade ausreichenden Sicherheitsabstand von 3 mm allseits bei einer max. Infiltrationstiefe von 1 mm. Zur Deckung des in einer ästhetisch anspruchsvollen Region gelegenen Defektes mit möglichst unauffälligem Narbenverlauf ohne Asymmetrie mit Wahrung der ästhetischen Einheiten bei einer jungen Frau entschieden wir uns für einen Transpositionsappen nach Limberg mit hauptsächlicher Lage der Narben in den „relaxed skin tension lines“ (Abb. 1–3). Letztere sind für eine möglichst günstige Narbenentwicklung wesentlich. Der Heilungsverlauf gestaltete sich unauffällig. Abb. 4–6 zeigen das Ergebnis drei Monate postoperativ.

Diskussion

Das Medikament Infliximab wird seit einigen Jahren zur Therapie der Colitis ulcerosa, gerade bei jüngeren Patienten eingesetzt, und stellt aus gastroenterologischer Sicht eine unglaubliche Bereicherung für die Therapie von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen dar (13).

Die Datenlage zur Hautkrebsentstehung bei Patienten unter Infliximab ist rar. Genauere Aussagen zur Entstehung von Basaliomen unter diesem Medikament liegen bislang nicht evidenzbasiert vor.

Mehrere TNF- α -Blocker sind für eine hypersensitive Reaktion im Sinne von Flush, Blutdruckveränderungen, Fieber oder Dyspnoe auf die intravenöse Gabe des Antikörpers bekannt. Die meisten Reaktionen gelten hierbei als mild oder moderat (14). Weiterhin gilt für sämtliche TNF- α -Blocker ein erhöhtes Risiko für pulmonale Infektionen (15). Selbst seltene Nebenwirkungen wie die Bildung von Antinukleären Antikörpern (ANA) und somit die Entwicklung von Lupus ähnlicher Symptomatik (16) sind in der gegenwärtigen Literatur gelistet. Neben weiteren möglichen Nebenwirkungen ist auch ein erhöhtes Risiko für maligne Entartungen vieler Zellarten zu berücksichtigen. Eine fallbezogene Übersicht möglicher Komplikationen ist in Tab. 1 zu sehen. Studien berichten über ein erhöhtes Risiko bei Psoriasis-Patienten für die Entwicklung von jeglichen Krebsarten inklusive Hautkrebs (17). Einige Studien beschreiben ein erhöhtes Risiko für maligne Entartungen schon im Rahmen einer Kurzzeitgabe (unter zwölf Monaten) von TNF α -Inhibitoren (15), während andere Studien ein erhöhtes Risiko erst in der Langzeitgabe (mehr als zwölf Monate) sehen (18). Psoriasis-Patienten leiden allgemein unter einem erhöhten Risiko, an

12 Mansouri, B., et al., Mohs Micrographic Surgery for the Management of Cutaneous Malignancies. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2017. 25(3): p. 291–301.

13 Ilias, A., et al., Biosimilars in ulcerative colitis: When and for who? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2018. 32–33: p. 35–42.

14 Cheifetz, A., et al., The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol*, 2003. 98(6): p. 1315–1324.

15 Dommasch, E.D., et al., The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*, 2011. 64(6): p. 1035–1050.

16 Dogra, S. and G. Khullar, Tumor necrosis factor-alpha antagonists: Side effects and their management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2013. 79 Suppl 7: p. S35–S46.

17 Patel, R.V., et al., Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol*, 2009. 60(6): p. 1001–1017.

18 Fiorentino, D., et al., Risk of malignancy with systemic psoriasis treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment Registry. *J Am Acad Dermatol*, 2017. 77(5): p. 845–854 e5.



Abbildung 1, 2, 3: Darstellung der Patientin am ersten postoperativen Tag (Fotos: Dr. med. Joachim Kallinowski)



Abbildung 4, 5, 6: Darstellung der Patientin drei Monate postoperativ (Fotos: Clara Amini)

Tabelle 1: Auswahl über mögliche, fallrelevante Nebenwirkungen unter Infliximab-Therapie gemäß der Fachinformation betreffend: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig	Neuaufreten oder Verschlechterung einer Psoriasis einschließlich pustulöser Formen einer Psoriasis (primär palmar/plantar), Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus, Hyperhidrose, Hauttrockenheit, Pilzdermatitis, Ekzem, Alopezie.
Gelegentlich	Blasenbildung, Seborrhö, Rosacea, Hautpapillome, Hyperkeratose, Pigmentanomalie.
Selten	Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom, Morbus Hodgkin, Leukämie, Melanom, Zervixkarzinom. Toxisch epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Furunkulose, lineare blasenbildende IgA-Dermatose (LAD), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), lichenoid Reaktionen.
Nicht bekannt	Hepatosplenale T-Zell-Lymphome (hauptsächlich bei Adoleszenten und jungen erwachsenen Männern mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa), Merkelzell-Karzinom Verschlimmerung der Symptome einer Dermatomyositis.

einem Hautkrebs zu erkranken (19). Sicherlich haben Patienten, welche zusätzlich eine systemische Therapie mit monoklonalen Antikörpern oder Fototherapie erhalten, ein noch weiter erhöhtes Risiko (20). Diese Studienlage basiert jedoch ausschließlich auf Patienten mit Psoriasis. Besonders bei dieser Patientenkohorte von Psoriasis-Patienten wird von einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von Hautkrebs unter der Therapie mit Infliximab ausgegangen. Daher sehen Leitlinien eine ausführliche Anamneseerhebung als essenziell. Bei erhöhtem familiären Risiko oder einer malignen Vorerkrankung sollte

¹⁹ Chiesa Fuxench, Z.C., et al., The Risk of Cancer in Patients With Psoriasis: A Population-Based Cohort Study in the Health Improvement Network. *JAMA Dermatol*, 2016. 152(3): p. 282–290.

²⁰ Pouplard, C., et al., Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013. 27 Suppl 3: p. 36–46.

eine Therapie mit einem TNF α -Antagonisten nur mit besonderem Bedacht begonnen werden (21).

Anhand der derzeitigen Studienlage kann daher nicht mit Sicherheit ein Rückschluss auf ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von malignen Hauttumoren von Psoriasis-Patienten auf Patienten mit Colitis ulcerosa gezogen werden. In unserem vorgestellten Fall der jungen Patienten zeigt sich eine positive Familienanamnese für Hautkrebs. Einen entsprechenden Hinweis zur Risikoabwägung bei Patienten mit positiver Familienanamnese hinsichtlich maligner Hauterkrankungen und Colitis ulcerosa zur Infliximab-Therapie gibt es derzeit nicht. Die Studienlage zu spezifischen Risiken für die Entwicklung eines Hautkrebses unter Infliximab, besonders bei Colitis ulcerosa Patienten, ist derzeit gering.

Die Anforderungen an die Aufklärungspflicht über mögliche Nebenwirkungen einer medikamentösen Therapie sind hoch. Das Risiko einer erhöhten Hautkrebsinzidenz bei längerfristiger Medikation und sinnvolle Präventivmaßnahmen wie verstärkter UV-Schutz sollten hierbei berücksichtigt werden.

Zusammenfassung

Anhand der Kasuistik einer 30-jährigen Patientin mit einer Colitis ulcerosa wird das Auftreten eines Basalioms unter langjähriger Infliximab-Therapie beschrieben. Die Aufklärung hinsichtlich eines erhöhten Risikos für die Entwicklung eines Hautkrebses und präventive Maßnahmen sollten wie im vorliegenden Fall insbesondere bei Patienten mit positiver Familienanamnese vor Therapieeinleitung mit Infliximab erfolgen.

- 21 Smith, C.H., et al., British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. Br J Dermatol, 2017. 177(3): p. 628–636.

Information der AkdÄ: Meldungen zu Basiliomen unter Infliximab:

In der EudraVigilance-Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen (<https://www.adrreports.eu/de/index.html>) finden sich zum 31.08.2022 folgende Meldungen zu Nebenwirkungen unter Infliximab wieder: Basalzellkarzinom: 695 Meldungen; basosquamöses Basalzellkarzinom: 4 Meldungen; basosquamöses Basalzellkarzinom der Haut: eine Meldung.

Grundsätzlich lassen diese Zahlen keine Aussage über die tatsächliche Inzidenz der jeweiligen Nebenwirkung zu. Diese Meldungen sind keine bestätigten Nebenwirkungen und kein Beweis dafür, dass eine Reaktion tatsächlich aufgrund des Arzneimittels aufgetreten ist. Es muss zudem berücksichtigt werden, dass es sich nicht um einzelne Patientenfälle handelt, sondern um gemeldete mögliche Nebenwirkungen. Zu einem Patienten können dabei mehrere Reaktionen (z. B. Basalzellkarzinom und basosquamöses Basalzellkarzinom der Haut) gemeldet worden sein. Auch ist es ohne eine vertiefende Analyse unklar, ob in allen gemeldeten Fällen ein zumindest theoretisch möglicher (zeitlicher) Zusammenhang mit Infliximab bestand.

Clara Amini
E-Mail: clara.amini@hochtaunus-kliniken.de

Dr. med. Joachim Kallinowski

Prof. Dr. med. Henrik Menke

Klinik für Plastische, Ästhetische und Handchirurgie – Zentrum für Schwerbrandverletzte
Sana Klinikum Offenbach

Nebenwirkungen aktuell

Blutung unter Rivaroxaban und NSAID

Der Fall	Ein 86-jähriger, adipöser Patient nahm seit Jahren einmal täglich 20 mg Rivaroxaban (Xarelto®) aufgrund von Vorhofflimmern ein. Weitere Erkrankungen waren u. a. arterielle Hypertonie, KHK, Herzinsuffizienz, Osteoporose, Polyarthrose, degeneratives LWS-Syndrom, Osteochondrosis und Skoliose. Neben Rivaroxaban nahm der Patient auch Candesartan und Atorvastatin ein sowie zur Analgesie Metamizol (500 mg, bei Bedarf), Oxycodon/Naloxon (20/10 mg/d) und Celecoxib (200 mg/d). Es ist unbekannt, seit wann der Patient die analgetische Medikation einnahm, und ob er Celecoxib regelmäßig oder nur bei Bedarf anwendete. Der Patient wurde bewusstlos aufgefunden und eine ausge dehnte Stammganglienblutung mit Ventrikeleinbruch, beginnendem Liquorstau und Hirnödemen diagnostiziert.
Bewertung	Das orale Antikoagulans Rivaroxaban hemmt direkt den Faktor Xa und unterbricht dadurch die Blutgerinnungskaskade. Zerebrale und intrakranielle Blutungen sind als gelegentliche Nebenwirkung beschrieben (1). Celecoxib ist ein nichtsteroidales Antiphlogistikum (NSAID). Es hemmt in therapeutischer Dosierung selektiv die Cyclooxygenase (COX) 2, welche an der Entstehung von Schmerzen, Entzündungen und Fieber beteiligt ist, ohne signifikante COX-1-Hemmung (2). Hämorrhagische Komplikationen sind als Nebenwirkungen beschrieben, z. B. intrakranielle Blutung (sehr selten) (2). Bei der gleichzeitigen Anwendung von Rivaroxaban und Celecoxib sind additive Effekte mit erhöhtem Blutungsrisiko möglich (1;2). Laut Fachinformation von Rivaroxaban ist daher Vorsicht geboten bei Patienten, die gleichzeitig mit auf die Gerinnung wirkenden Arzneimitteln wie NSAID, Acetylsalicylsäure (ASS) und Thrombozytenaggregationshemmern oder selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) behandelt werden (1). Bei Patienten, die Celecoxib und einen Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon einnehmen, sollte laut Fachinformation die Thromboplastinzeit (INR) engmaschig kontrolliert werden, vor allem in den ersten Tagen nach Behandlungsbeginn oder nach einer Änderung der Celecoxib-Dosis (2). Bei Anwendung von Rivaroxaban kann die INR fälschlicherweise erhöht sein und sollte deswegen zur Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung von Rivaroxaban nicht verwendet werden (1).
Fazit	Bei gleichzeitiger Behandlung mit Faktor-Xa-Inhibitoren sollten statt NSAID möglichst individuell geeignete, alternative Analgetika (z. B. Paracetamol, lokale Antiphlogistika, Metamizol, schwache Opioidanalgetika) bevorzugt werden. Patienten, die mit Rivaroxaban oder anderen oralen Antikoagulanzen behandelt werden, sollten sorgfältig auf Blutungszeichen wie Hämatome, Teerstuhl oder Nasenbluten überwacht werden (1). Dies gilt umso mehr bei gleichzeitiger Behandlung mit NSAID und anderen Arzneimitteln, die eine Blutungsneigung fördern. Wenn bei älteren Patienten eine orale Antikoagulation mit einem direkten oralen Antikoagulans erwünscht ist, kann die Anwendung von Apixaban (Eliquis®) geprüft werden, gegebenenfalls in reduzierter Dosis (3).

Literatur

- 1 Bayer AG: Fachinformation „Xarelto® 20 mg Filmtabletten“. Stand: Juni 2022.
- 2 Viatris Pharma GmbH: Fachinformation Celebrex® 100 mg/200 mg Hartkapseln“. Stand: Mai 2022.
- 3 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Leitfaden: Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern: Empfehlungen zum Einsatz der neuen Antikoagulanzen Dabigatran (Pradaxa®) Apixaban (Eliquis®), Edoxaban (Lixiana®) und Rivaroxaban (Xarelto®): https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/OAKVHF.pdf. 3., überarbeitete Auflage. Berlin: AkdÄ, 2019.

„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“).

Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®)▼¹

Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Evusheld® (Tixagevimab/Cilgavimab) ist zugelassen zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung („coronavirus disease 2019“, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht.

Tixagevimab und Cilgavimab sind monoklonale IgG1-Antikörper, die an zwei verschiedene Stellen des Spike-Proteins von SARS-CoV-2 binden. Hierdurch wird die Interaktion von SARS-CoV-2 mit dem ACE2-Rezeptor gestört und somit der Viruseintritt in die Wirtszellen behindert. Tixagevimab und Cilgavimab haben aufgrund von Aminosäuresubstitutionen in den Fc-Regionen eine verlängerte Halbwertszeit. Dies soll eine Wirksamkeit von mindestens sechs Monaten ermöglichen.

Markteinführung

Tixagevimab/Cilgavimab wurde am 25. März 2022 durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassen. Zunächst wurde diese Kombination aus monoklonalen Antikörpern (Evusheld®) vom Bundesgesundheitsministerium (BMG) beschafft und über ausgewählte Apotheken, sogenannte Satellitenapotheken, verteilt. Am 31. Mai 2022 wurde die Präexpositionsprophylaxe mit monoklonalen Antikörpern zum Schutz vor COVID-19 in den Leistungskatalog der GKV (Gesetzlichen Krankenversicherung) für bestimmte Patientengruppen aufgenommen (1).

Bewertung

Die Zulassungsstudie PROVENT untersuchte, ob die präventive Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab die Häufigkeit symptomatischer SARS-CoV-2-Infektionen beeinflusst (2). Eingeschlossen wurden Patienten, die zu Studienbeginn weder gegen COVID-19 geimpft noch von COVID-19 genesen waren. Die primäre Auswertung erfolgte nach 83 Tagen. Tixagevimab/Cilgavimab reduzierte signifikant die Häufigkeit symptomatischer, mittels PCR-Test bestätigter SARS-CoV-2-Infektionen (relative Risikoreduktion 77 %, Patienten mit Ereignis 0,2 % vs. 1,0 %). Eine explorative Auswertung nach sechs Monaten ergab eine vergleichbare relative Risikoreduktion. Als primärer Endpunkt wurden überwiegend milde Krankheitsverläufe registriert. Aufgrund der sehr kleinen Fallzahl ist der-

Literatur

¹ Bundesministerium für Gesundheit (BMG): Bundesanzeiger: Dritte Verordnung zur Änderung der SARS-CoV-2-Arzneimittelversorgungsverordnung vom 25. Mai 2022: <https://www.bundesanzeiger.de/pub/publication/kryp49hsf6EZUBt7S26/content/kryp49hsf6EZUBt7S26/BAnz%20AT%2030.05.2022%20V1.pdf?inline> (letzter Zugriff: 23. Juni 2021). Berlin, 30. Mai 2022.

² Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S et al.: Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. N Engl J Med 2022; 386: 2188-2200.

¹ 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.

zeit unklar, ob die präventive Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab auch schwere COVID-19-Verläufe verhindert, die eine stationäre Behandlung erforderlich machen oder zum Tod führen.

Die EMA schränkte die Zulassung zur Präexpositionsprophylaxe nicht auf bestimmte Indikationen ein. Die Kosten für Tixagevimab/Cilgavimab müssen gemäß Verordnung des BMG allerdings nur dann von der GKV übernommen werden, wenn entweder durch eine Impfung keine ausreichende Immunität gegen SARS-CoV-2 erzielt werden kann oder wenn Impfungen gegen COVID-19 kontraindiziert sind und zugleich ein Risiko für einen schweren Verlauf besteht (1). Mit ähnlichen Einschränkungen wurde Tixagevimab/Cilgavimab in den USA durch die FDA (U. S. Food and Drug Administration) zugelassen (3). Auch aus Sicht der AkdÄ sollte die präventive Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab auf die genannten Patientengruppen beschränkt sein.

Aktuell fehlen klare Kriterien, wann keine „ausreichende“ Immunität nach COVID-19-Impfung besteht. Das Robert Koch-Institut (RKI) empfiehlt nur bei wenigen Erkrankungen bzw. immunsuppressiven Therapien eine serologische Überprüfung der Impfantwort. Der Antikörpertiter wird bei diesen Patienten unmittelbar vor und vier Wochen nach der dritten Impfung bestimmt (4). Die Bewertung der serologischen Diagnostik ist schwierig, da noch nicht abschließend geklärt ist, ab welcher Antikörperkonzentration von einem sicheren Schutz ausgegangen werden kann. In einer Auswertung der Zulassungsstudie von Vaxzevria (5) korrelierte ein Anti-Spike-IgG Titer von > 29 BAU/ml mit einem 50-prozentigen Schutz vor symptomatischer Infektion (6). Neben der humoralen Immunität (neutralisierende Antikörper) spielen jedoch auch das angeborene und das spezifische zelluläre Immunsystem eine wichtige Rolle bei dem Schutz vor Infektion und Erkrankung (4).

Die Studienergebnisse von PROVENT lassen sich nur eingeschränkt auf die Versorgung übertragen. Patienten mit Immundefizienz waren in der Studie PROVENT stark unterrepräsentiert (< 4 %) und Patienten mit stattgehabter COVID-19-Impfung wurden ausgeschlossen. Die Hauptzielgruppe – immunsupprimierte Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die Impfung – ist somit in der Studie PROVENT nicht abgebildet. Darüber hinaus ist die zweite Zielgruppe – Personen mit Kontraindikationen gegen eine COVID-19-Impfung – zumeist nicht immunnaiv, wenn für sie eine präventive Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab infrage kommt, da frühere schwere Unverträglichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie) die häufigste Kontraindikation für eine COVID-19-Impfung sind. Patienten mit Kontraindikationen haben deshalb in der Regel mindestens eine Impfung gegen COVID-19 erhalten, bevor eine präventive Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab erwogen wird.

Als die Studie PROVENT durchgeführt wurde, hatten sich noch nicht die Omikron-Varianten ausgebreitet. Klinische Daten aus randomisierten Studien für die Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber Omikron-Varianten liegen deshalb nicht vor. Labortests zeigen eine gering bis moderat reduzierte Neutralisierungsaktivität gegenüber Omikron (7). Basierend auf diesen Ergebnissen empfiehlt die FDA eine doppelt so hohe Dosis von Tixagevimab/Cilgavimab wie in der Zulassungsstudie PROVENT (jeweils 300 mg) (3). Die EMA rät dagegen aufgrund fehlender Sicherheitsdaten von einer Dosiserhöhung ab.

3 Food and drug administration (FDA): Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for Evusheld™ (tixagevimab co-packaged with cilgavimab): <https://www.fda.gov/media/154701/download> (letzter Zugriff: 23. Juni 2022). Stand: Juni 2022.

4 Robert Koch-Institut (RKI): Epidemiologisches Bulletin 39/2021: STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung: Personen mit Immundefizienz - Koadministration mit Totimpfstoffen: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/39_21.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 23. Juni 2022). Berlin, Stand: 30. September 2021.

5 Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA et al.: Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021; 397: 99-111.

6 Feng S, Phillips DJ, White T et al.: Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2021; 27: 2032-2040.

7 Pantaleo G, Correia B, Fenwick C et al.: Antibodies to combat viral infections: development strategies and progress. *Nat Rev Drug Discov* 2022.

Insgesamt bestehen deshalb aus Sicht der AkdÄ derzeit erhebliche Unsicherheiten, ob und in welchem Maße Tixagevimab/Cilgavimab in den Zielgruppen patientenrelevante, d. h. schwere Infektionen durch die aktuell dominierenden Varianten von SARS-CoV-2 verhindert. Zudem kann ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch Tixagevimab/Cilgavimab nicht ausgeschlossen werden. Die präventive Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab ist nach Einschätzung der AkdÄ allenfalls eine Option für Hochrisikopatienten, bei denen ein unzureichender Immunschutz durch die erfolgten COVID-19-Impfungen anzunehmen ist.

Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Die Zulassung von Tixagevimab/Cilgavimab basiert auf der doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie **PROVENT**. Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 1:2 zu Placebo (n = 1737) oder Tixagevimab/Cilgavimab (n = 3460) randomisiert. Die einmalige Anwendung erfolgte als zwei separate intramuskuläre Injektionen (zweimalige Injektion von Placebo bzw. jeweils einmalige Injektion von Tixagevimab und Cilgavimab). Die Studie PROVENT ist aktuell nicht abgeschlossen. Weitere klinische und pharmakokinetische Daten sollen bis zwölf Monate nach Randomisierung erhoben werden.

Die Studie PROVENT wurde in Europa (Belgien, Frankreich, Spanien, Großbritannien) und in den USA durchgeführt. Männer und Frauen wurden annähernd zu gleichen Teilen eingeschlossen. Die Patienten waren im Median 54 Jahre alt. Bei 78 % lagen individuelle Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 vor, vor allem Adipositas (42 %), gefolgt von Hypertonus und Rauchen. Nur wenige Patienten mit immunsuppressiver Therapie oder Immundefekten nahmen an der Studie teil (3,3 % bzw. 0,5 %).

Es wurden überwiegend (73 %) Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein inadäquates Ansprechen auf COVID-19-Impfungen eingeschlossen. Als Risikofaktoren galten unter anderem ein Alter ≥ 60 Jahre, Adipositas, Immunsuppression und internistische Vorerkrankungen (Herzinsuffizienz, COPD, chronische Nieren- oder Lebererkrankungen). Eine Studienteilnahme war unabhängig von individuellen Risikofaktoren auch dann möglich, wenn ein erhöhtes Risiko für eine Infektion mit SARS-CoV-2 bestand, beispielsweise aufgrund einer Arbeit im medizinischen Bereich oder einer Unterbringung in Gemeinschaftsunterkünften. Es wurden nur Personen untersucht, bei denen keine COVID-19-Impfung erfolgt war und bei denen keine zurückliegende SARS-CoV-2-Infektion bekannt war. Die fehlende Immunität wurde beim Screening durch einen negativen SARS-CoV-2-Antikörpertest gesichert. Nach Randomisierung erfolgte außerdem ein PCR-Test auf SARS-CoV-2, der bei 0,5 % (n = 25) der Studienteilnehmer positiv ausfiel.

Primärer Endpunkt der Studie war die Häufigkeit symptomatischer, mittels PCR-Test bestätigter SARS-CoV-2-Infektionen. Als „symptomatisch“ galt jedes Anzeichen einer respiratorischen oder gastrointestinalen Infektion, das mindestens zwei Tage anhielt (z. B. Halsschmerzen, Schnupfen, Husten, Durchfall, Übelkeit) oder – unabhängig von der Dauer – Symptome einer schweren Infektion wie Fieber oder Atemnot. Aufgrund von Protokolländerungen erfolgte die primäre Analyse, als 30 % der Teilnehmer entblindet waren. Die Entblindung geschah fast ausschließlich (> 99 %) auf Wunsch der Patienten, die diese Information in ihre Impfentscheidung einbeziehen wollten. Patienten, die entblindet waren oder im Verlauf der Studie eine Impfung gegen COVID-19 erhalten hatten,

wurden in der primären Analyse zensiert. Die mediane Beobachtungszeit bis zur primären Analyse betrug 83 Tage. Zu diesem Zeitpunkt waren insgesamt 25 symptomatische, mittels PCR-Test bestätigte SARS-CoV-2-Infektionen aufgetreten, davon 8 unter Tixagevimab/Cilgavimab und 17 unter Placebo. Dies entspricht einer signifikanten relativen Risikoreduktion von 77 % und einer absoluten Risikoreduktion von 0,8 %.

In einer ergänzenden Analyse erfolgte keine Zensierung: Alle randomisierten Patienten, die bei Studienbeginn einen negativen PCR-Test auf SARS-CoV-2 hatten, wurden einbezogen, auch wenn sie zwischenzeitlich entblindet oder gegen COVID-19 geimpft worden waren. Die unzensierten Daten ergaben bei einem Follow-up von 83 Tagen die gleichen Ergebnisse wie die primäre, zensierte Analyse. Im Median sechs Monate nach Randomisierung erfolgte eine weitere, im ursprünglichen Protokoll nicht vorgesehene Auswertung. Hierbei waren 47 % (Tixagevimab/Cilgavimab) bzw. 43 % (Placebo) der Patienten entblindet oder gegen COVID-19 geimpft. Die 6-Monats-Auswertung ergab im Vergleich zur primären Analyse eine etwas höhere relative Risikoreduktion (RR), wenn Patienten nach Entblindung oder Impfung zensiert wurden (RR 83 %). Bei Verzicht auf die Zensierung lag die RR nach sechs Monaten konstant bei 77 % (siehe Tabelle 1). Da nicht anzunehmen ist, dass in der Versorgung vor der Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab immer eine akute SARS-CoV-2-Infektion mittels PCR-Test ausgeschlossen wird, schloss eine explorative Analyse auch Patienten ein, die bei Studienbeginn einen positiven PCR-Test aufwiesen. Die Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab war in dieser Analyse weitgehend unverändert (RR 78; 95 % Konfidenzintervall [CI] 59–88).

Tabelle 1: Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab bezüglich des primären Endpunktes (symptomatische, mittels PCR-Test bestätigte SARS-CoV-2-Infektion) in der Studie PROVENT

	Tixagevimab/Cilgavimab (n = 3441)	Placebo (n = 1731)
primäre, zensierte Analyse*, median 83 Tage		
Patienten mit Ereignis (%)	8 (0,2)	17 (1,0)
RR (95 % CI); p-Wert	77 (46–90); p < 0,001	
unzensierte Analyse**, median 83 Tage		
Patienten mit Ereignis (%)	10 (0,3)	22 (1,3)
RR (95 % CI); p-Wert	77 (52–89); p < 0,001	
zensierte Analyse*, median 6 Monate		
Patienten mit Ereignis (%)	11 (0,3)	31 (1,8)
RR (95 % CI)	83 (66–91)	
unzensierte Analyse**, median 6 Monate		
Patienten mit Ereignis (%)	20 (0,6)	44 (2,5)
RR (95 % CI)	77 (62–87)	
* Zensierung der Daten nach Entblindung oder SARS-CoV-2-Impfung, ** keine Zensierung der Daten nach Entblindung oder SARS-CoV-2-Impfung. RR: relative Risikoreduktion; CI: Konfidenzintervall.		

Ein sekundärer Endpunkt der Studie untersuchte Serokonversionen gegenüber SARS-CoV-2. Bis Tag 83 hatten 1,3 % der Patienten unter Placebo und 0,7 % der Patienten unter Tixagevimab/Cilgavimab neu nachgewiesene Antikörper gegenüber SARS-CoV-2, nach

sechs Monaten waren es 2,7 % bzw. 1,2 %. Dies entspricht einer signifikanten relativen Risikoreduktion von 51 % nach 83 Tagen bzw. 58 % nach sechs Monaten. Asymptomatische Infektionen wurden somit in einem etwas geringeren Ausmaß durch Tixagevimab/Cilgavimab verhindert als symptomatische Infektionen.

Die Studie PROVENT ist nicht ausreichend gepowert, um Aussagen über die Verhinderung schwerer COVID-19-Verläufe zu treffen. Als „schwer“ erkrankt galten in der Zulassungsstudie Patienten, die wegen einer Pneumonie oder Hypoxie stationär aufgenommen wurden und sauerstoffpflichtig waren oder beatmet werden mussten (WHO Clinical Progression Scale ≥ 5) (8). Im Beobachtungszeitraum von sechs Monaten traten bei fünf Patienten im Placebo-Arm und keinem Patienten unter Tixagevimab/Cilgavimab schwere COVID-19-Verläufe entsprechend dieser Definition auf. Bei sechs Patienten unter Tixagevimab/Cilgavimab (vs. 0 unter Placebo) erfolgte eine Abklärung COVID-19-verdächtiger Symptome in der Rettungsstelle. Todesfälle waren in beiden Armen selten (Tixagevimab/Cilgavimab vs. Placebo: primäre Analyse 0,1 % vs. 0,2 %; Follow-up nach sechs Monaten: 0,3 % vs. 0,4 %). Zwei Todesfälle im Placebo-Arm wurden als COVID-19-bedingt eingeschätzt (vs. 0 unter Tixagevimab/Cilgavimab).

Aufgrund der raschen Entwicklung neuer SARS-CoV-2-Varianten haben viele bislang entwickelte monoklonalen Antikörper ihre Schutzwirkung verloren. Eine verringerte Wirksamkeit besteht insbesondere gegenüber den Omikron-Varianten, da diese mehr als 35 Mutationen im Spike-Protein aufweisen (7). Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung von PROVENT (November 2020 bis März 2021) waren die Alpha-, Beta-, Gamma- und Delta-Varianten von SARS-CoV-2 vorherrschend. Die Studie PROVENT kann deshalb eine Wirksamkeit gegenüber Omikron nicht belegen. In Labortests wies Tixagevimab/Cilgavimab auch gegenüber den Omikron-Varianten eine neutralisierende Wirkung auf, die allerdings schwächer ausfiel als gegenüber den Alpha-, Beta-, Gamma- und Delta-Varianten. Die neutralisierende Wirkung von Tixagevimab/Cilgavimab war gegenüber der Subvariante BA.1 moderat, gegenüber der Subvariante BA.2 gering reduziert (9). Aktuelle Untersuchungen zeigen eine achtfach reduzierte serologische Wirksamkeit von Tixagevimab/Cilgavimab gegenüber der Subvariante BA.4/5 im Vergleich zu BA.2 (10). Es ist derzeit unklar, wie die in vitro verminderte serologische Wirksamkeit mit klinischen Ergebnissen korreliert.

Ausgewählte Nebenwirkungen

In der Studie PROVENT traten innerhalb von sechs Monaten numerisch mehr schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse unter Tixagevimab/Cilgavimab auf als unter Placebo (0,7 % vs. 0,3 %), darunter auch vier kardiovaskuläre Todesfälle (vs. 0 unter Placebo). Alle Patienten mit schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen hatten kardiovaskuläre Risikofaktoren oder Vorerkrankungen.

Ausgewählte Warnhinweise/Kontraindikationen/Interaktionen

- Monoklonale Antikörper werden aufgrund ihres hohen Molekulargewichts nicht renal ausgeschieden. Ihr Abbau erfolgt durch Proteolyse auf zellulärer Ebene. Eine Dosisanpassung bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist deshalb nicht erforderlich. Auch Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht zu erwarten.

8 WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection: A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: e192-e197.

9 European Medicines Agency (EMA): Evusheld® – Tixagevimab + Cilgavimab: EPAR (Product Information Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evusheld-epar-product-information_de.pdf (letzter Zugriff: 23. Juni 2022). EMA/205600/2022, Procedure No. EMEA/H/C/005788/0000. Amsterdam, 24. März 2022, first published 30. März 2022.

10 Tuekprakhon A, Huo J, Nutalai R, Dijkaitė-Guraliuc A: Further antibody escape by Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum: <https://doi.org/10.1101/2022.05.21.492554> (letzter Zugriff: 23. Juni 2021). 23. Mai 2022.

- Tixagevimab und Cilgavimab müssen als separate, aufeinanderfolgende intramuskuläre Injektionen verabreicht werden. Aus Sicht der AkdÄ ist die i.m.-Injektion von Tixagevimab/Cilgavimab bei antikoagulierten Patienten nur bei Hochrisikopatienten vertretbar und sollte dann analog den Empfehlungen des RKI zur SARS-CoV-2-Impfung erfolgen, d. h. mit sehr feiner Kanüle und anschließender Kompression der Einstichstelle über zwei Minuten (11). Zur besseren postinterventionellen Kompression kann alternativ auch der Musculus deltoideus als Injektionsort gewählt werden.
- In der Studie PROVENT trat eine Anaphylaxie unter Tixagevimab/Cilgavimab auf. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen sind bekannte, seltene Ereignisse unter monoklonalen Antikörpern (12). Die Anwendung von Tixagevimab/Cilgavimab sollte deshalb unter Bedingungen erfolgen, in denen eine Behandlung anaphylaktischer Reaktionen rasch erfolgen kann.
- Ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse unter Tixagevimab/Cilgavimab kann aktuell nicht ausgeschlossen werden, sodass im Rahmen der Aufklärung darauf hinzuweisen ist.

11 Robert Koch-Institut (RKI): Epidemiologisches Bulletin 2/2021: Beschluss der STIKO zur 1. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/02_21.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 23. Juni 2022). Berlin, Stand: 14. Januar 2021.

12 Yu RJ, Krantz MS, Phillips EJ, Stone CA, Jr.: Emerging causes of drug-induced anaphylaxis: a review of anaphylaxis-associated reports in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). J Allergy Clin Immunol Pract 2021; 9: 819-829, e812.

Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis ¹	Kosten ²
150 mg Tixagevimab + 150 mg Cilgavimab Injektionslösung	1 x 150 mg Tixagevimab i.m. ³ 1 x 150 mg Cilgavimab i.m. ³	2496,76 €

Stand Lauer-Taxe: 01.07.2022.

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import;

³Tixagevimab und Cilgavimab werden als zwei separate, aufeinanderfolgende intramuskuläre Injektionen verabreicht.

Weiterführende Informationen

Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®) wurde bislang noch nicht in die Bewertung des Zusatznutzens nach § 35a SGB V vom G-BA aufgenommen.

Quelle

Europäischer Öffentlicher Beurteilungsberichte (EPAR) Evusheld®, erschienen am 28. April 2022. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am 13. Juli 2022 vorab online veröffentlicht.

„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“).

Brolucizumab (Beovu®)▼¹ – Indikationserweiterung

Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Brolucizumab ist nach Ranibizumab und Aflibercept ein weiterer VEGF-Inhibitor, der im Rahmen einer Zulassungserweiterung bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) eingesetzt werden kann. Brolucizumab ist das Fragment der variablen Region (scFv) eines humanisierten monoklonalen Antikörpers. Es verhindert die Bindung von VEGF-A an dessen Rezeptoren VEGFR-1 und VEGFR-2. Durch die Hemmung der Bindung von VEGF-A unterdrückt Brolucizumab die Endothelzellproliferation, was zur Verringerung einer pathologischen Neovaskularisierung führt, die vaskuläre Permeabilität vermindert und somit die Entstehung eines Netzhautödems verhindert.

Markteinführung

Brolucizumab wurde zunächst für die Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration zugelassen und am 15.03.2020 in den deutschen Markt eingeführt.

Bewertung

Brolucizumab zeigte in den Zulassungsstudien (KESTREL und KITE) für den **primären Endpunkt Veränderung der BCVA nach Woche 52** in der Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) eine Wirksamkeit, die der von Aflibercept nicht unterlegen war (siehe Tabelle 1).

Die am häufigsten berichtete **Nebenwirkung** unter der Behandlung mit Brolucizumab 6 mg war eine Bindehautblutung (5,7 %). Schwerwiegendste Nebenwirkungen waren intraokuläre Entzündungen (mit 2,7 % deutlich häufiger als unter Aflibercept (1,1 %)), retinale Vaskulitis (0,3 %) und retinaler Gefäßverschluss (0,5 %). Auf diese Risiken wird explizit in einem **Rote-Hand-Brief** zur Anwendung von Brolucizumab hingewiesen (1).

Kontraindikationen sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile des Fertigarzneimittels, Verdacht auf oder bestehende okuläre oder periokuläre Infektionen sowie bestehende intraokuläre Entzündungen.

Literatur

¹ Novartis Pharma GmbH: Rote-Hand-Brief: Beovu® (Brolucizumab): Aktualisierte Empfehlungen zur Verringerung des bekannten Risikos einer intraokulären Entzündung einschließlich retinaler Vaskulitis und/oder retinalem Gefäßverschluss: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2021/20211105.pdf (letzter Zugriff: 13. Juli 2022). Rote-Hand-Brief vom November 2021.

¹ 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.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Brolucizumab gegenüber dem anderen zugelassenen VEGF-Inhibitor Ranibizumab kann derzeit nicht beurteilt werden², da ein direkter Vergleich fehlt.

Aufgrund der fehlenden Vergleichsdaten und der ebenfalls wie bei den anderen VEGF-Inhibitoren auftretenden schwerwiegenden Nebenwirkungen sowie der deutlich erhöhten Inzidenz von intraokulären Entzündungen sehen wir keine Vorteile für Brolucizumab bei der Anwendung zur Behandlung des DMÖ. Brolucizumab sollte daher nur bei Unverträglichkeit gegenüber den in ihrer Langzeitsicherheit besser untersuchten zugelassenen VEGF-Inhibitoren verordnet werden.

² Das ebenfalls in der Indikation DMÖ angewendete Bevacizumab ist für diese Indikation nicht zugelassen (Off-Label-Use).

Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Die Zulassung von Brolucizumab basiert auf den Ergebnissen von zwei randomisierten, doppelblinden Studien der Phase III (KESTREL, KITE) mit insgesamt 926 Patientinnen und Patienten.

Tabelle 1: Ergebnisse der Studien KESTREL und KITE

Studie		KESTREL ¹			KITE		
Wirksamkeitsendpunkt	Woche	Brolucizumab 6 mg (n = 189)	Aflibercept 2 mg (n = 187)	Differenz (95 % CI) Brolucizumab vs Aflibercept	Brolucizumab 6 mg (n = 179)	Aflibercept 2 mg (n = 181)	Differenz (95 % CI) Brolucizumab vs Aflibercept
Veränderung der BCVA zum Ausgangswert (ermittelt anhand des ETDRS-Buchstaben-Scores) – adjustierter Mittelwert (SE)	52 ²	9,2 (0,57)	10,5 (0,57)	–1,3 (–2,9 bis 0,3) p < 0,001 ^a	10,6 (0,66)	9,4 (0,66)	1,2 (–0,6 bis 3,1) p < 0,001 ^a
	40–52 ³	9,0 (0,53)	10,5 (0,53)	–1,5 (–3,0 bis 0,0) p < 0,001 ^a	10,3 (0,62)	9,4 (0,62)	0,9 (–0,9 bis 2,6) p < 0,001 ^a

BCVA: bestmöglich korrigierte Sehschärfe; BCVA-Werte nach Beginn einer alternativen DMÖ-Behandlung am Studienauge wurden zensiert und durch den letzten Wert vor Beginn dieser alternativen Behandlung ersetzt; CI: Konfidenzintervall; ETDRS: early treatment diabetic retinopathy study; SE: Standardfehler.
^ap-Wert bezieht sich auf Nichtunterlegenheitshypothese mit einer Nichtunterlegenheitsspanne von 4,0 Buchstaben.
¹weiterer Studienarm mit Brolucizumab 3 mg; ²primärer Endpunkt; ³wichtigster sekundärer Endpunkt.

Schulungsmaterial

Brolucizumab darf nur unter Verwendung von Schulungsmaterialien in den Verkehr gebracht werden. Das behördlich beauftragte und genehmigte Material dient dazu, die Wissensvermittlung zu optimieren und Hilfe bei der sicheren Anwendung des Arzneimittels zu geben. Es ist verfügbar auf der Website des PEI.

Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis ¹	Kosten ^{2,3}
120 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze	6 mg ⁴ alle 12 Wochen (3 Monate) oder alle 8 Wochen (2 Monate)	alle 12 Wochen: 6133,20 €/1. Behandlungsjahr alle 8 Wochen: 7155,40 €/1. Behandlungsjahr

Stand Lauer-Taxe: 01.07.2022.

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import;

³ein Erstattungsbetrag nach §130b SGB V lag zum Zeitpunkt der Kostenberechnung noch nicht vor; ⁴Verabreichung der ersten 5 Dosen: alle 6 Wochen.

Weiterführende Informationen

Nach der frühen Nutzenbewertung durch das IQWiG entscheidet der [G-BA](#) über den Zusatznutzen. Sollte sich die AkdÄ mit einer Stellungnahme äußern, wird diese auf der [AkdÄ-Website](#) veröffentlicht.

Quelle

Europäischer Öffentlicher Beurteilungsberichte (EPAR) [Beovu®](#), erschienen am 24. Mai 2022. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am 20. Juli 2022 vorab online veröffentlicht.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

„Aus der UAW-Datenbank“: Vitamin-D3-Überdosierung bei einem Säugling

Nachdruck aus: Deutsches Ärzteblatt 2022; 119: A 1486-1487

Der AkdÄ wurde der Fall eines sieben Monate alten Säuglings gemeldet, der wegen Gewichtsabnahme (-7 % in drei Wochen), Exsikkose und Vigilanzminderung auf die Intensivstation aufgenommen wurde. Es bestanden eine ausgeprägte Elektrolytstörung (Kalium 6,6 mmol/l, Natrium 105 mmol/l, Kalzium 4,18 mmol/l) sowie in der Sonographie eine Nephrokalzinose Grad II. Ein adrenogenitales Syndrom mit Salzverlust wurde ausgeschlossen. Ebenso gab es keinen Hinweis auf eine Störung der Nebennieren- und Schilddrüsenfunktion.

Das Gespräch mit den Eltern ergab, dass der kleine Patient zwar anfänglich die ärztlich verordnete Vitamin-D-Prophylaxe mit 500 IE/d (12,5 µg/d) erhalten hatte. Seit etwa fünf Monaten war auf Anraten von Freunden jedoch auf ein hochkonzentriertes Vitamin-D-haltiges Nahrungsergänzungsmittel umgestellt worden, das über das Internet bezogen wurde. Täglich erhielt der Säugling etwa 40 Tropfen Vitamin D3 (ca. 40.000 IE entsprechend 1000 µg). Die Konzentration von 25-Hydroxycholecalciferol im Serum war mit über 600 µg/l (Referenzbereich 20–70 µg/l) extrem erhöht, Parathormon (intakt) war mit 4,4 ng/l (Ref. 15–65 ng/l) deutlich supprimiert. Es wurde die Diagnose einer ausgeprägten chronischen Vitamin-D-Intoxikation mit Hyperkalziämie und Nephrokalzinose gestellt.

Unter passagerer Prednisolon- und Furosemid-Behandlung sowie kalziumarmer Diät und Ausgleich der Elektrolyte besserte sich der Zustand des Kindes. Die Vitamin-D-Substitution wurde beendet. Furosemid sowie die kalziumarme Diät wurden ambulant fortgeführt. Drei Wochen nach der Entlassung betrugen die Konzentrationen von Natrium 139 mmol/l, von Kalium 4,4 mmol/l und von Kalzium 2,75 mmol/l. Die Konzentration von 25-Hydroxycholecalciferol lag noch bei 278 ng/ml. Die langdauernde Erhöhung von Vitamin D ist durch die sehr lange Halbwertszeit des Wirkstoffs begründet.

Vitamin D ist ein Oberbegriff für verschiedene Substanzen. Dazu zählen das pflanzliche Ergocalciferol (Vitamin D2) sowie Cholecalciferol (Vitamin D3). Letzteres kann unter Einwirkung von UV-Licht aus 7-Dehydrocholesterol in der Haut gebildet werden und ist somit kein Vitamin im eigentlichen Sinn. Vitamin D3 kommt darüber hinaus in Lebensmitteln tierischer Herkunft vor. Nach Umwandlung in die Speicherform Calcidiol in der Leber werden Ergocalciferol und Cholecalciferol in der Niere in das aktive Calcitriol (1,25-Dihydroxycholecalciferol) überführt. Dieser Wirkstoff fördert die Kalziumresorption aus dem Darm und reguliert die Kalziumrückresorption in der Niere und ist somit an der Aufrechterhaltung der physiologischen Kalziumkonzentration und an der Knochengesundheit beteiligt (1).

Bei Erwachsenen kann ein Vitamin-D-Mangel zu Osteomalazie führen und eine Osteoporose begünstigen. Eine adäquate Vitamin-D-Zufuhr senkt das Risiko von Stürzen und Frakturen bei Älteren (1). Eine Vitamin-D-Mangel-Rachitis kann bei unzureichender Vit-

Literatur

- 1 Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Gemeinsame Expertenkommission zur Einstufung von Stoffen: Stellungnahme zu Vitamin-D-haltigen Produkten (01/2016), Revision 1.1 (2017): https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01_Lebensmittel/expertenkommission/Zweite_Stellungnahme_VitaminD_Revision_1.1.pdf (letzter Zugriff: 15. Juni 2022). BVL / BfArM, 16. Februar 2017.
- 2 Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED). S1-Leitlinie – Vitamin-D-Mangel-Rachitis: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/174-007.html> (letzter Zugriff: 15. Juni 2022). AWMF-Register Nr. 174/007, Version 1.0, März 2016.

amin-D-Versorgung vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern auftreten (2). Für alle Säuglinge in Deutschland wird daher zusätzlich zur Vitamin-D-Zufuhr mit Muttermilch oder Säuglingsnahrung eine orale Supplementierung mit 400–500 IE Vitamin D3 pro Tag (10–25 µg) bis zum zweiten erlebten Frühsommer mit dann höherer UV-Exposition und Vitamin-D-Eigensynthese empfohlen, also je nach Geburtszeitpunkt für die Dauer von 1–1,5 Jahren. Die Vitamin-D3-Gabe sollte kombiniert mit der Fluoridprophylaxe erfolgen (3). Frühgeborene sollten in den ersten Lebensmonaten eine tägliche Zufuhr von 800–1000 IE Vitamin D per os (bzw. 60–400 IE/d parenteral) erhalten (4). Als höchste sichere tägliche Zufuhr gelten bei Säuglingen 25–35 µg/d, wobei dieser Wert deutlich über dem eigentlichen physiologischen Bedarf liegt. Für ältere Kinder und Erwachsene gelten andere Werte (1, 5).

Vitamin D3 wird nicht nur als Arzneimittel vertrieben, sondern unter anderem auch als Nahrungsergänzungsmittel. Die Arzneimittel dienen der Prophylaxe und Behandlung krankhafter Zustände, während Nahrungsergänzungsmittel die allgemeine Ernährung ergänzen (1). Vitamin-D3-haltige Fertigarzneimittel sind unter anderem zugelassen zur Vorbeugung und Behandlung eines Vitamin-D-Mangels, zur unterstützenden Behandlung der Osteoporose und zur Prophylaxe von Rachitis (Details sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen, z. B. (6–8).

Eine langfristige Überdosierung von Vitamin D3 kann zu Hyperkalzämie führen und potenziell lebensbedrohlich sein. Kalzium-Ablagerung in Gefäßen und Geweben, insbesondere der Niere, kann die Folge sein. Die Symptome können unspezifisch sein (z. B. gastrointestinale Symptome, Dehydratation, Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen, Bewusstseins- und Herzrhythmusstörungen) (6–8).

Die AkdÄ informiert wiederholt über Fälle von Vitamin-D-Überdosierung bei Erwachsenen, die eigenständig hochdosierte Vitamin-D3-Präparate angewendet haben (9, 10). Bei Säuglingen sind ebenfalls schwerwiegende Schäden nach Überdosierung Vitamin-D-haltiger Nahrungsergänzungsmittel bekannt. Ursächlich können unter anderem versehentliche Überdosierungen sein, z. B. bei Anwendung von hochkonzentrierten flüssigen Darreichungsformen (11–13).

Während Fertigarzneimittel mit einer Tagesdosis von über 25 µg der Verschreibungspflicht unterliegen (1), sind Nahrungsergänzungsmittel in jeder Dosierung frei verfügbar. Um versehentliche Überdosierungen durch hochdosierte Nahrungsergänzungsmittel zu vermeiden, wären Höchstmengen für Vitamin D in Nahrungsergänzungsmitteln sinnvoll. Nach Ansicht der Gemeinsamen Expertenkommission zur Einstufung von Stoffen geht eine Tagesdosis von 20 µg oder mehr bei Vitamin-D-haltigen Nahrungsergänzungsmitteln über eine Ergänzung der allgemeinen Ernährung hinaus (1). Auch das Bundesinstitut für Risikobewertung empfiehlt für den Vitamin-D-Gehalt in Nahrungsergänzungsmitteln eine Höchstmenge von 20 µg pro Tagesverzehrempfehlung für Jugendliche und Erwachsene (14).

Empfehlung der AkdÄ

Der dargestellte Fallbericht veranschaulicht die Risiken einer Vitamin-D3-Überdosierung bei Säuglingen. Auch vermeintlich harmlose, freiverkäufliche Vitamin-D3-haltige Nahrungsergänzungsmittel können Risiken bergen, insbesondere bei hoher Dosierung/hohen Kon-

- 3 Koletzko B, Bauer C-P, Cierpka M, Cremer M, Flothkötter M, Graf C, et al. Ernährung und Bewegung von Säuglingen und stillenden Frauen. Aktualisierte Handlungsempfehlungen von „Gesund ins Leben – Netzwerk Junge Familie“, eine Initiative von IN FORM. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2016;164:771–98.
- 4 Jochum F, Krohn K, Kohl M, Loui A, Nomayo A, Koletzko B. Parenterale Ernährung in der Kinder- und Jugendmedizin. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für klinische Ernährung der Schweiz (GESKES), der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE), die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) und die Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (CNPI). *Aktuel Ernähungsmed.* 2014;39:e99-e174.
- 5 European Food Safety Authority (EFSA). Overview on Tolerable Upper Intake Levels as derived by the Scientific Committee on Food (SCF) and the EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA): https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/UL_Summary_tables.pdf (letzter Zugriff: 6. Juli 2022). Version 4, September 2018.
- 6 P&G Health Germany GmbH. Fachinformation „Vigantol® 500 I.E./1000 I.E Vitamin D3 Tabletten“. Stand: April 2021.
- 7 Mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation „Dekristol® 400 I.E.“. Stand: Februar 2020.
- 8 Mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation „Dekristol® 20 000 I.E.“. Stand: September 2015.
- 9 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Hyperkalzämie durch Überdosierung mit Vitamin D. AkdÄ Drug Safety Mail 2017–42 vom 30. November 2017.
- 10 Zieschang M. Risiko einer Hyperkalzämie bei unkontrollierter Einnahme von Vitamin D. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP).* 2021;48:36–8.
- 11 Cantrell L, Hogen E. Vitamin D overdose in an infant from nonprescription vitamin D drops. *Am J Health Syst Pharm.* 2015;72:1262–3.
- 12 Al-Kandari A, Sadeq H, Alfattal R, AlRashid M, Alsaied M. Vitamin D Intoxication and Nephrocalcinosis in a Young Breastfed Infant. *Case Rep Endocrinol.* 2021;2021:3286274.
- 13 Gerard AO, Fresse A, Gast M, Merino D, Gourdan P, Laurain A, et al. Case Report: Severe Hypercalcemia Following Vitamin D Intoxication in an Infant, the Underestimated Danger of Dietary Supplements. *Frontiers in pediatrics.* 2022; 10:816965.
- 14 Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). Höchstmengenvorschläge für Vitamin D in Lebensmitteln inklusive Nahrungsergänzungsmitteln: <https://www.bfr.bund.de/cm/343/hoechstmengenvorschlaege-fuer-vitamin-d-in-lebensmitteln-inklusive-nahrungsergaenzungsmitteln.pdf> (letzter Zugriff: 15. Juni 2022). Stand: 15. März 2021.

zentration. Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen sollten Vitamin-D3-haltige Arzneimittel nur bei bestehender Indikation und im Einklang mit der Produktinformation angewendet werden. Nahrungsergänzungsmittel dienen lediglich zur Ergänzung der allgemeinen Ernährung. Bei deren Anwendung sollten ebenfalls die Dosierungsempfehlungen bzw. die altersspezifischen sicheren Zufuhrmengen der European Food Safety Agency (EFSA) (5) eingehalten werden. Hohe Dosierungen Vitamin-D3-haltiger Präparate sollten nicht ohne ärztliche Überwachung angewendet werden. Die Anwendung von Vitamin D3 bei Neugeborenen und Säuglingen sollte – unabhängig von der Dosierung – nur unter ärztlicher Überwachung erfolgen und die gleichzeitige Einnahme von Vitamin D aus anderen Quellen (z. B. mit Vitaminen angereicherte Babynahrung) vermieden werden (6). Ebenso sollten aus Sicht der AkdÄ hochkonzentrierte Flüssigzubereitungen von Vitamin D3 wegen der Gefahr akzidenteller Überdosierungen insbesondere bei Kindern vermieden werden.

Bitte teilen Sie der AkdÄ Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können online über unsere Website www.akdae.de melden oder unseren Berichtsbogen verwenden, der regelmäßig im Deutschen Ärzteblatt abgedruckt wird.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin
akdae@baek.de

Neue Website der AkdÄ

Haben Sie neulich etwas auf der Website der AkdÄ gesucht und es erstmal nicht gefunden, weil auf einmal alles ganz anders aussieht? Wenn ja: Das tut uns sehr leid, wir hoffen, dass Sie am Ende doch fündig geworden sind.

Unsere Webseite befindet sich im Neuaufbau. Das wurde aus verschiedenen Gründen notwendig, u. a. ist sie jetzt besser auf mobilen Endgeräten wie Smartphones und Tablets darstellbar. An unserer „Adresse“ hat sich nichts geändert: www.akdae.de.

Auch sind alle Inhalte der alten Website und alle Produkte der AkdÄ auf der neuen Website weiterhin verfügbar, nur eben vielleicht nicht sofort auffindbar für die langjährigen Nutzerinnen und Nutzer unserer Website.

Alle Ausgaben von „Arzneiverordnung in der Praxis“ sind wie gewohnt in unserem AVP-Ausgabenarchiv verfügbar unter: <https://www.akdae.de/arzneimitteltherapie/avp/ausgaben>. Unsere alphabetische Recherchefunktion nach Autoren bzw. Stichwörtern wird derzeit gründlich überarbeitet und steht deswegen erst in Kürze wieder zur Verfügung! Bis dahin können Sie die Suchfunktion der Website nutzen, indem Sie auf die kleine Lupe im oberen rechten Rand klicken, oder direkt über diesen Link: <https://www.akdae.de/suche>. Die Trefferliste lässt sich anhand von Filtern eingrenzen bzw. nach Relevanz, Titel oder Datum sortieren.

Wir bitten Sie um etwas Geduld, bis alle Informationen und Funktionen wie gewünscht zur Verfügung stehen. Wir arbeiten mit voller Kraft daran und nutzen den Neuanfang als Gelegenheit, unsere Website benutzerfreundlicher zu gestalten, damit die unabhängigen und transparenten Informationen der AkdÄ Sie noch besser erreichen.

Vielen Dank für Ihr Verständnis!

Die Website-Redaktion der AkdÄ

Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ

Die AkdÄ führt regelmäßig Fortbildungsveranstaltungen zu aktuellen Themen der Arzneimitteltherapie und Arzneimittel(therapie)sicherheit durch. Diese Veranstaltungen werden mit Fortbildungspunkten anerkannt. Informationen dazu finden Sie unter: <https://www.akdae.de/fortbildung/kalender>

Leitfaden der AkdÄ

Ein Leitfaden der AkdÄ beinhaltet kurz gefasste Darstellungen von evidenzbasierten Empfehlungen der AkdÄ zu aktuellen Themen der Arzneimitteltherapie, die in interdisziplinären Arbeitsgruppen durch Experten der jeweils relevanten Fachgebiete erstellt werden. Alle Ausgaben finden Sie unter: <https://www.akdae.de/arzneimitteltherapie/lf>

Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) und Medikationsfehlern

Hier können Sie über unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Medikationsfehler (auch Verdachtsfälle) an die AkdÄ gemäß der Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte berichten:

<https://www.akdae.de/arzneimittelsicherheit/uaw-meldung>

Newsletter der AkdÄ

Die AkdÄ versendet in unregelmäßigen Abständen **kostenfrei und unverbindlich** Informationen per E-Mail zu unterschiedlichen Themen. Sie können drei verschiedene Newsletterkategorien abonnieren:

- AkdÄ News: Aktivitäten, Termine und Publikationen (z. B. AVP)
- Drug Safety Mail: Risikoinformationen zu Arzneimitteln
- Neue Arzneimittel: Informationen zu neu zugelassenen Arzneimitteln und neu zugelassenen Indikationen sowie zu Arzneimitteln nach der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA

Diese Newsletter können Sie hier abonnieren: <https://www.akdae.de/service/newsletter>

Stellungnahmen der AkdÄ

Die AkdÄ unterstützt den Vorstand der Bundesärztekammer in seiner Meinungsbildung zu arzneimittelpolitischen Fragen und nimmt Stellung zu Grundsatz- und Einzelfragen, die ihr vom Vorstand der Bundesärztekammer vorgelegt werden. Dazu gehören u. a. Stellungnahmen:

- zur frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (§ 35a SGB V)
- zu Gesetzesentwürfen des Bundesministeriums für Gesundheit
- zu Methodik und Berichten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
- zu Änderungsvorschlägen der Europäischen Kommission bezüglich Rechtsvorschriften sowie zu Verordnungen und Richtlinien des Europäischen Parlaments und des Europäischen Rates.

Die Stellungnahmen finden Sie unter: <https://www.akdae.de/stellungnahmen>

WirkstoffAktuell

Die Publikation WirkstoffAktuell wird im Rahmen des § 73 (8) SGB V von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) in Zusammenarbeit mit der AkdÄ erstellt. Sie liefert Ärztinnen und Ärzten unabhängige, neutrale Informationen über Arzneimittel, die im Rahmen der Verordnung zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erhebliche Kosten verursachen, und gibt Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise unter Bewertung des therapeutischen Nutzens des jeweiligen Arzneimittels.

Alle Ausgaben von WirkstoffAktuell finden Sie unter: <https://www.akdae.de/arzneimitteltherapie/wa>



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 Ärztinnen und Ärzte unabhängig und objektiv zu informieren. Dieses Ziel verfolgen wir bis zum heutigen Tag, u. a. mit dieser Publikation.

Impressum

Herausgeber

Bundesärztekammer

Redaktion

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

Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev
Dr. med. Gisela Schott, MPH
Joachim Jordan (Online-Realisierung)
Dipl.-Biol. Henry Pacht (Grafik & Layout, Satz)
Sonja Schulze (Sekretariat)

Anschrift der Redaktion

Bundesärztekammer

Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon: 030 400456-500
Telefax: 030 400456-555
E-Mail: avp@akdae.de

ISSN 0939-2017



Arzneiverordnung in der Praxis
ist Mitglied der International
Society of Drug Bulletins
(www.isdbweb.org)

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

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

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

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.

Die in diesem Werk verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter.

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2022

