



Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 50 – Ausgabe 1

März 2023

EDITORIAL

Lipidtherapie: „Je niedriger desto besser“ – und was nützt das den Patienten? 3

DAS AKTUELLE THEMA

Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen:
PRISCUS 2.0 – erste Aktualisierung der PRISCUS-Liste 5

THERAPIE AKTUELL

Leitfaden der AkdÄ:
„Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse“ 7
Behandlung der Hyperkaliämie bei Erwachsenen 14
Diskussion zu den aktualisierten USPSTF-Empfehlungen 2022 zur Primärprävention
von kardiovaskulären Erkrankungen mit Statinen 30

ARZNEIMITTEL – KRITISCH BETRACHTET

Die Problematik der Off-Label-Anwendung bei Kindern am Beispiel von Fentanyl 33

ARZNEIMITTELNUTZENBEWERTUNG

Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln: Beteiligung der AkdÄ im Jahr 2022 40

FALLBERICHTE

Akute Nephritis unter Comirnaty® 46
Churg-Strauss-Syndrom unter Dupilumab 49

UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN

Übersicht über Risikoinformationen der AkdÄ aus dem zweiten Halbjahr 2022 51

KURZMELDUNGEN AUS DER PHARMAKOVIGILANZ

Nebenwirkungen aktuell: Ketoazidose unter SGLT-2-Inhibitoren 55

NEUE ARZNEIMITTEL	
Finerenon (Kerendia®)	57
BEKANNTGABEN DÄB	
„Aus der UAW-Datenbank“: Pseudopubertas praecox nach akzidenteller Übertragung von Estradiol-Gel auf Kind	60
KOMMENTARE	
COVID-19-Rebound unter Paxlovid™: aktuelle Entwicklungen	63
WAS UNS SONST NOCH AUFFIEL	
Aktuelles zu Methotrexat-haltigen Arzneimitteln	66
Vor 10 Jahren	68
LESERBRIEFE	
Upadacitinib bei Colitis ulcerosa: Eine Leserbriefdiskussion über den Begriff „Reservetherapeutikum“	71
FORTBILDUNGEN	
Erste „Digitale Wochen der Allgemeinmedizin“ in Niedersachsen und Bremen	75
IN EIGENER SACHE	
Informationen der AkdÄ	78

Lipidtherapie: „Je niedriger desto besser“ – und was nützt das den Patienten?

2019 wurden neue Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) zur Lipidsenkung veröffentlicht (1). Diese wollen zum einen die Indikationen zur medikamentösen Therapie ausweiten und zum anderen die angestrebten LDL-Zielwerte deutlich verschärfen.

So soll allein der Nachweis einer Plaque in der Carotis eine Sekundärprävention definieren. Ein 55-jähriger, leicht übergewichtiger Mann mit geringem Bluthochdruck soll ein vollständiges Screening seiner Lipide, einen Gefäßultraschall und ein Kalzium-Scoring erhalten. Die dadurch entstehenden Risiken und Kosten stehen in keinem vernünftigen Verhältnis zum erwarteten Nutzen. In einem Artikel im Arzneimittelbrief wurde auf den hohen Anteil interessenkonfliktbelasteter Autoren und die fehlende systematische Aufarbeitung der Literatur dieser Leitlinie hingewiesen (2).

Eine Hochdosistherapie mit Statinen und eine Intensivierung mit zusätzlichen Medikamenten (Bempedoinsäure, PCSK9-Inhibitoren) wird nach dieser neuen Leitlinie sehr vielen Patienten nach koronaren Ereignissen empfohlen, um LDL-Zielwerte < 50 mg/dl anzustreben, die ohnehin nur wenige erreichen können. Aber müssen sie das denn überhaupt?

Natascha Einhart und Hans Wille geben in dieser Ausgabe von AVP einen kurzen und prägnanten Einblick in den neuen umfassenden Leitfaden der AkdÄ „Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse“, der gerade erschienen ist (3). Fokussiert man auf Empfehlungen, für die belastbare Ergebnisse aus prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studien mit harten Endpunkten vorliegen, und differenziert man zwischen relativer und absoluter Risikoreduktion, um letztlich anhand der Number needed to treat (NNT) den Patienten einen Rat geben zu können, der ihnen auch wirklich nützt, kommt man zu gänzlich anderen Entscheidungen. Unter Sekundärprävention fallen in diesem Leitfaden nur Patienten:

1. die morphologisch oder funktionell nachgewiesene klinisch relevante Stenosen (z. B. mittels Koronarangiographie oder Myokardszintigraphie) haben,
2. die chronische oder akut aufgetretene, ischämietypische Symptome (z. B. Schmerz, Funktionseinschränkung) aufweisen und
3. bei denen ein klinisch plausibler Zusammenhang zwischen Stenosierung und Symptomatik besteht, wie Patienten mit KHK und pAVK sowie nach ischämischem Schlaganfall oder TIA.

Damit trifft für einen Großteil der Patienten lediglich die Zuordnung zur Primärprävention zu. Außerdem wird klargestellt, dass eine Hochdosistherapie mit Statinen oder gar eine Dositration nach Zielwerten in der Primärprävention keinen nachgewiesenen klinisch relevanten Nutzen hat. Für die Sekundärprävention wird berechnet, dass 100 Patienten über fünf Jahre behandelt werden müssen, um durch eine Hochdosis-Statinsbehandlung gegenüber Standarddosierung einen Myokardinfarkt zu verhindern.

In einem weiteren Beitrag stellt Michael Freitag die Empfehlungen zum Einsatz der Statine in der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen vor, die von der US Preventive Ser-

Zieschang, M.

Literatur

- 1 Mach F, Baigent C, Catapano AL et al.: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41: 111-188.
- 2 Neue europäische „Leitlinie“ zur Lipidsenkung: As low as possible? Der Arzneimittelbrief 2019; 53: 73.
- 3 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Leitfaden: Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse“, 1. Auflage, Version 1.0, März 2023: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/lf/leitfaden-cholesterinsenkung>. Berlin: AkdÄ, 2023.

vices Task Force 2022 aktualisiert wurden (4) und eine kontroverse Diskussion ausgelöst haben (5-7).

Das Beispiel der Lipidtherapie macht einmal mehr klar, wie wichtig es ist, der Werbung der pharmazeutischen Industrie und den Aussagen von Meinungsbildnern mit Interessenskonflikten neutrale, evidenzbasierte Informationen über Arzneimittel entgegenzusetzen. Dazu dienen pharmaunabhängige Zeitschriften (AVP, Der Arzneimittelbrief, arznei-telegramm, Pharma-Brief der BUKO Pharma-Kampagne) sowie unabhängig veranstaltete Kongresse und Fortbildungen, nicht zuletzt die Nutzenbewertung durch den G-BA.

Allerdings hilft auch noch so gute evidenzbasierte Information nicht, wenn viele Arzneimittel in Deutschland zunehmend nicht verfügbar sind. Sehr traurig ist daher zu sehen, dass sehr teure Arzneimittel ohne belegten Zusatznutzen im Vergleich zur Standardtherapie offensichtlich jederzeit gut erhältlich sind, während gleichzeitig preiswerte und für die tägliche ärztliche Praxis notwendige Basismedikamente wie Penicillin V, Amoxicillin oder auch Ibuprofen regelmäßig längerfristigen Lieferengpässen unterliegen oder zeitweise gar nicht verfügbar sind. Hier wirken ganz eindeutig Marktmechanismen zum Nachteil der Patienten. Der Gesetzgeber ist in der Pflicht, schnell wirksame Maßnahmen zu implementieren, damit dieser Entwicklung Einhalt geboten wird. Nur dann können wir Ärzte evidenzbasiert, rational und sicher unsere Patienten medikamentös behandeln!

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

4 US Preventive Services Task Force. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA 2022; 328: 746-753.

5 Cholesterin: USPSTF-Empfehlungen zu Statinen fallen zurückhaltend aus: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/136877/Cholesterin-USPSTF-Empfehlungen-zu-Statinen-fallen-zurueckhaltend-aus> (letzter Zugriff: 24. März 2023). Ärzteblatt online vom 24. August 2022.

6 Neue, unabhängige Empfehlungen zur kardiovaskulären Primärprävention mit Statinen aus den USA. Der Arzneimittelbrief 2022; 56: 65-68.

7 Scherer M, Chenot, JF: Statin-Therapie – „Diese Empfehlungen sind eine Zumutung!“: <https://www.aerztezeitung.de/Podcasts/Statin-Therapie-Diese-Empfehlungen-sind-eine-Zumutung-432364.html> (letzter Zugriff: 24. März 2023). Ärzte Zeitung online vom 24. August 2022.

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

Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen: PRISCUS 2.0 – erste Aktualisierung der PRISCUS-Liste

Multimedikation ist insbesondere bei betagten Patienten regelhaft vorhanden und seit Jahren zunehmend Gegenstand wissenschaftlicher Publikationen und Thema in der ärztlichen Fortbildung. Spezifische Handlungsempfehlungen gibt es sowohl im deutschsprachigen Raum als auch international wie die PRISCUS-Liste oder die kanadischen „Deprescribing guidelines for the elderly“ (1). Trotzdem fällt es offensichtlich Ärzten, Patienten und teilweise auch Angehörigen schwer, gewohnte oder über längere Zeit eingenommene Arzneimittel abzusetzen („Deprescribing“) oder das Absetzen zu akzeptieren.

Leider ist nicht viel belastbare Evidenz zu finden, mit welchen klinisch relevanten Konsequenzen bei der Verringerung von Multimedikation zu rechnen ist. Solche Untersuchungen bedürfen einer validen Kontrolle, weil Reduktion oder Veränderung der gewohnten Medikation zu unerwünschten Effekten wie pharmakodynamisch plausibler Entzugssymptomatik führen kann, aber auch zu psychologischer Verunsicherung bei den Patienten, etwa der Befürchtung, eine notwendige Therapie aus ökonomischen Gründen vorenthalten zu bekommen (2).

Vor diesem Hintergrund kann eine Liste potenziell ungünstiger Medikamente in der täglichen Praxis hilfreich sein, da mögliche Gefahren der Multimedikation beleuchtet und auch den Patienten erklärt werden können.

Erste PRISCUS-Liste

Als potenziell inadäquate Medikation (PIM) werden Wirkstoffe bezeichnet, die für ältere Menschen möglicherweise ungeeignet sind und vermieden werden sollten. Die PRISCUS-Liste fand als erste für den deutschen Arzneimittelmarkt entwickelte PIM-Liste seit 2010 Eingang in die Praxis (3). So wurde berichtet, dass der Anteil der Patienten ab 65 Jahren, die mindestens ein PIM pro Jahr erhielten, im Zeitraum 2009–2019 von 24 % auf 14,5 % gesunken ist (4). Diese PRISCUS-Liste bedurfte dringend einer Aktualisierung. Die Arbeitsgruppe um Petra Thürmann, Witten/Herdecke, hat nun Ende 2022 die lang erwartete Überarbeitung präsentiert: PRISCUS 2.0 (4).

PRISCUS 2.0: Neue Daten, neue Einstufungen

In einem dreistufigen Delphi-Verfahren wurde von knapp 60 Expertinnen und Experten aus klinischer Praxis und wissenschaftlicher Medizin die Evidenz bewertet, ob zuvor Wirkstoffe, die als für betagte Patienten potenziell problematisch identifiziert wurden, tatsächlich als klinisch relevante PIM eingestuft werden müssen. Um die tägliche Verordnungsrealität im deutschsprachigen Raum abzubilden, wurden im Bewertungsverfahren Verordnungsdaten der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland und Österreich herangezogen. Grundlage der Bewertung bildeten einerseits systematische Literaturrecherchen und andererseits eigens für das Projekt erstellte systematische Reviews.

PRISCUS 2.0 stuft nun 177 Wirkstoffe/Wirkstoffklassen als PIM ein. Im Vergleich zur ersten PRISCUS-Liste wurden sechs Wirkstoffe nicht in die Vorschlagsliste aufgenommen, da sie entweder nicht mehr auf dem Markt waren (z. B. Zaleplon) oder kaum noch bei Patienten ab 65 Jahren verschrieben wurden (z. B. Triprolidin). Nitrofurantoin wurde im Gegen-

Mühlbauer, B.

Literatur

- 1 Farrel B: Deprescribing Guidelines and Algorithms: Developing Deprescribing Guidelines: <https://deprescribing.org/resources/deprescribing-guidelines-algorithms/>. Letzter Zugriff: 20. März 2023.
- 2 Ludwig WD, Schuler J: Multimedikation: Warum ist eine Reduzierung von Medikamenten häufig so schwierig? Der Arzneimittelbrief 2018; 52: 23.
- 3 Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA: Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. Dtsch Arztebl Int 2010; 107: 543-551.
- 4 Mann NK, Mathes T, Sönnichsen A et al: Potentially inadequate medications in the elderly: PRISCUS 2.0 – first update of the PRISCUS list. Dtsch Arztebl Int 2023; 120: 3-10.

satz zur Bewertung in der originalen PRISCUS-Liste nicht mehr eindeutig als PIM eingestuft.

Insgesamt 133 Wirkstoffe wurden neu als PIM aufgenommen, wovon jedoch neun aktuell nicht verfügbar (z. B. Rilmenidin) bzw. nicht verordnungsfähig sind (z. B. Reboxetin). Diese erstaunlich wirkende Zunahme liegt vor allem daran, dass innerhalb einiger Wirkstoffklassen wie Neuroleptika oder nichtsteroidalen Antirheumatika auf Unterschiede einzelner Wirkstoffe untereinander eingegangen wird.

Dies erlaubt außerdem die – gegenüber der ersten Version neue – nach Anwendung differenzierte PIM-Einstufung von Substanzen. So werden Protonenpumpenhemmer (PPI) nicht grundsätzlich als PIM eingestuft, sondern erst bei einer Therapiedauer von mehr als acht Wochen. Ibuprofen wird erst mit einer Tagesdosis von über 1200 mg oder bei einer Therapiedauer von über einer Woche ohne gleichzeitige PPI-Prophylaxe als PIM eingestuft. Eine zusätzliche Unterstützung, die PRISCUS 2.0 für die tägliche Verordnungspraxis gibt, sind Anmerkungen zu spezifischen Arzneimittelrisiken bei Begleiterkrankungen und Organfunktionseinschränkungen.

Sinnvoller Einsatz von PRISCUS 2.0

Im ärztlichen Alltag führt die Multimorbidität der Patienten immer häufiger zu einer großen Zahl grundsätzlich indizierter und leitliniengerechter Verordnungen. Wenn die resultierende Multimedikation auf ein überschaubares und pharmakologisch sinnvolles Maß zurückgeführt werden soll, ist PRISCUS 2.0 eine nützliche Hilfestellung.

Die Einstufung als PIM sollte ein wichtiger Faktor bei der Entscheidung sein, ob ein Medikament abgesetzt werden soll. Dies darf aber nicht reflexartig erfolgen. Selbstverständlich kann im individuellen Fall die Weiterverordnung eines PIM unverzichtbar für die individuelle patientenrelevante Gesundheit und Lebensqualität sein.

PRISCUS 2.0 ist somit ein wertvolles Instrument im Rahmen differenzierter Absetzstrategien unter Einbezug aller individueller Aspekte der Patienten (5).

5 Todd A, Jansen J, Colvin J, McLachlan AJ: The deprescribing rainbow: a conceptual framework highlighting the importance of patient context when stopping medication in older people. BMC Geriatr 2018; 18: 295.

PRISCUS 2.0 in Kürze

- 177 Wirkstoffe/Wirkstoffklassen, die für Ältere potenziell ungeeignet sind (PIM).
- Keine generelle Negativ- oder Ausschlussliste. Patientenindividuell kann die Verordnung eines PIM sinnvoll und notwendig sein. Die Einschätzung der klinischen Situation der Patienten und die daraus folgende Auswahl der geeigneten Medikation ist und bleibt eine wichtige Aufgabe der behandelnden Ärzte.
- In der ausführlichen Fassung sind neben Median, Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall auch mögliche Alternativen, Hinweise zum Monitoring, zu vermeidende Komedikation/Komorbiditäten, Grund für die Einstufung als PIM und Diskussionspunkte angegeben.
- Im Internet frei verfügbar: www.priscus2-0.de.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

Leitfaden der AkdÄ: „Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse“

Einführung

Die Leitfäden der AkdÄ wollen Ärztinnen und Ärzte dabei unterstützen, gut begründete Behandlungsentscheidungen zu treffen. Aktuell wurde der 5. Leitfaden der AkdÄ veröffentlicht. Unter dem Titel „Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse“ diskutiert der Leitfaden Nutzen und Risiken verschiedener Lipidsenker (Abbildung 1). Der Leitfaden konzentriert sich auf typische klinische Entscheidungssituationen, die charakterisiert sind durch 1. häufige Indikationen für eine lipidsenkende Therapie (z. B. KHK) und 2. gängige Vorbehandlungen (z. B. Statine). Nichtmedikamentöse Therapien und andere Indikationen der Lipidsenkung (z. B. Pankreatitis bei Hypertriglyzeridämie) werden nicht thematisiert.

Einhart, N.

Wille, H.

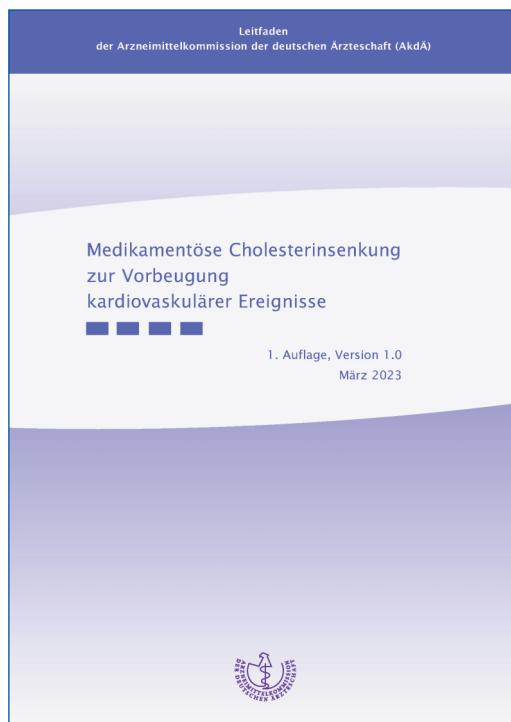


Abbildung 1: Leitfaden „Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse“

(verfügbar unter: <https://www.akdae.de/arzneimitteltherapie/lf/cholesterinsenkung>)

PICO-Fragen: Was ist der beste Lipidsenker für diesen Patienten?

Als Substanzen zur Senkung des Low-density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) stehen Statine, Cholesterinresorptionshemmer (Ezetimib), PCSK9-Hemmer (Alirocumab, Evolocumab), ACL-Hemmer (Bempedoinsäure) und Inclisiran zur Verfügung. Anionenaustauscher (Cholestyramin) und Fibrate haben zur Senkung des LDL-C aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils keine klinische Relevanz mehr in der Versorgung. Statine werden entsprechend ihrer durchschnittlichen prozentualen LDL-C-Senkung in drei Gruppen eingeteilt:

- prozentuale LDL-C-Senkung < 30 %: niedrige Intensität, z. B. Pravastatin 20 mg
- prozentuale LDL-C-Senkung 30–49 %: moderate Intensität, z. B. Simvastatin 40 mg
- prozentuale LDL-C-Senkung ≥ 50 %: hohe Intensität, z. B. Atorvastatin 40 mg.

Die Auswahl der medikamentösen Therapie wird geleitet durch die Frage: Was ist der beste Lipidsenker für diesen Patienten? Diese klinische Kernfrage lässt sich in vier Teilfragen untergliedern:

1. Mit welchen anderen Patienten ist dieser Patient vergleichbar?
2. Welches Medikament könnte eine Option sein?
3. Welches andere Medikament steht alternativ zur Verfügung bzw. ist der Therapieverzicht auch eine sinnvolle Möglichkeit?
4. Was sind die Ziele der Behandlung?

Für eine strukturierte Literaturrecherche nach randomisierten klinischen Studien werden diese vier Aspekte als sogenannte PICO-Frage formuliert: P (Population) – I (Intervention) – C (Comparator) – O (Outcome). Die Autoren des Leitfadens wählten für die erste Auflage zehn PICO-Fragen aus (siehe Tabellen 1 und 2).

Tabelle 1: PICO-Fragen und identifizierte Studien in der Primärprävention

Population	Intervention	Comparator	Studien zu patientenrelevanten Endpunkten
Profitieren Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung von einer Statintherapie?			
keine ASCVD	Statin in niedriger bis moderater Dosis	Placebo	Chou et al. 2016*, Taylor et al. 2013; zu spezifischen Aspekten ergänzend: Cai et al. 2021, Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration 2019, Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators 2012, Ponce et al. 2019, Thakker et al. 2016, Yourman et al. 2021, Zhai et al. 2020
T2DM, keine ASCVD	Statin jeder Dosis	Placebo	Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators 2008, de Vries et al. 2012
Profitieren Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung von einer Intensivierung der Statintherapie?			
keine ASCVD	Statin in hoher Dosis	Statin in niedriger bis moderater Dosis	keine randomisierten Studien
keine ASCVD	Statin zielwertgesteuert	Statin in niedriger bis moderater fixer Dosis	keine randomisierten Studien

ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2.

* Der Report der U.S. Preventive Services Task Force von 2022 (Chou et al. 2022) wurde nach Abschluss des Kapitels zur Primärprävention veröffentlicht und konnte deshalb in dieser Auflage nicht mehr berücksichtigt werden.

Studien zu patientenrelevanten Endpunkten:

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.

Chou R, Dana T, Blazina I et al.: Statin use for the prevention of cardiovascular disease in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 139. AHRQ Publication no. 14-05206-EF-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2016.

Chou R, Cantor A, Dana T et al.: Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis no. 219. AHRQ Publication No. 22-05291-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2022.

Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration: Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019; 393: 407-415.

Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators, Kearney PM, Blackwell L et al.: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117-125.

Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators, Mihaylova B, Emberson J et al.: The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581-590.

de Vries FM, Denig P, Pouwels KB et al.: Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients: a meta-analysis. *Drugs* 2012; 72: 2365-2373.

Ponce OJ, Larrea-Mantilla L, Hemmingsen B et al.: Lipid-lowering agents in older individuals: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 1585-1594.

Thakker D, Nair S, Pagada A et al.: Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 25: 1131-1149.

Taylor F, Huffman MD, Macedo AF et al.: Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Issue 1: CD004816.

Yourman LC, Cenzer IS, Boscardin WJ et al.: Evaluation of time to benefit of statins for the primary prevention of cardiovascular events in adults aged 50 to 75 years: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2021; 181: 179-185.

Zhai C, Hou K, Li R et al.: Efficacy of statin treatment based on cardiovascular outcomes in elderly patients: a standard meta-analysis and Bayesian network analysis. *J Int Med Res* 2020; 48: 300060520926349.

Tabelle 2: PICO-Fragen und identifizierte Studien in der Sekundärprävention

Population	Intervention	Comparator	Studien zu patientenrelevanten Endpunkten
Profitieren Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung von einer Intensivierung der Statintherapie?			
ASCVD	Statin in hoher Dosis	Statin in niedriger bis moderater Dosis	Cannon et al. 2004, de Lemos et al. 2004, Im et al. 2018, LaRosa et al. 2005, Pedersen et al. 2005, Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol Homocysteine Collaborative Group 2010
ASCVD	Statin zielwertgesteuert	Statin in niedriger bis moderater fixer Dosis	keine randomisierten Studien*
Profitieren Patienten mit KHK von der zusätzlichen Gabe von Ezetimib, wenn sie bereits Statine erhalten?			
KHK	Ezetimib plus Statin (jeder Dosis)	Statin (jeder Dosis)	Cannon et al. 2015
Profitieren Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung von PCSK9-Hemmern zusätzlich zu einer maximal verträglichen Statintherapie?			
ASCVD	PCSK9-Hemmer plus Statin (maximal verträglich)	Placebo plus Statin (maximal verträglich)	Giugliano et al. 2017, Janik et al. 2021, Sabatine et al. 2017, Schwartz et al. 2018
Profitieren Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung von PCSK9-Hemmern zusätzlich zu einer maximal verträglichen Statintherapie in Kombination mit Ezetimib?			
ASCVD	PCSK9-Hemmer plus Statin (maximal verträglich) plus Ezetimib	Placebo plus Statin (maximal verträglich) plus Ezetimib	keine randomisierten Studien
Profitieren Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung von der zusätzlichen Gabe von Bempedoinsäure, wenn sie bereits eine maximal verträgliche Statintherapie erhalten?			
ASCVD	Bempedoinsäure + Statin (maximal verträglich)	Placebo + Statin (maximal verträglich)	Ballantyne et al. 2018, Ballantyne et al. 2020, Goldberg et al. 2019, Laufs et al. 2019, Ray et al. 2019; bei Redaktionsschluss noch keine Publikation der Ergebnisse der CLEAR Outcomes Studie (Nicholls et al. 2021)

ASCVD: Atherosclerotic cardiovascular disease, , atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; KHK: Koronare Herzkrankheit.

* Die Studie LODESTAR (Hong et al.) wurde nach Redaktionsschluss veröffentlicht und konnte deshalb in dieser Auflage nicht mehr berücksichtigt werden.

Studien zu patientenrelevanten Endpunkten:

Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ et al.: Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2018; 277: 195-203.

Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK et al.: Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 27: 593-603.

Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al.: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-2397.

Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al.: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-1504.

de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD et al.: Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292: 1307-1316.

Im E, Cho YH, Suh Y et al.: High-intensity statin treatments in clinically stable patients on aspirin monotherapy 12 months after drug-eluting stent implantation: a randomized study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2018; 71: 423-431.

Janik MJ, Urbach DV, van Nieuwenhuizen E et al.: Alirocumab treatment and neurocognitive function according to the CANTAB scale in patients at increased cardiovascular risk: A prospective, randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2021; 331: 20-27.

Giugliano RP, Mach F, Zavitz K et al.: Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med* 2017; 377: 633-643.

Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG et al.: Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: the CLEAR Wisdom randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322: 1780-1788.

Hong SJ, Lee YJ, Lee SJ et al.: Treat-to-target or high-intensity statin in patients with coronary artery disease: a randomized clinical trial. *JAMA* 2023.

LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al.: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-1435.

Laufs U, Banach M, Mancini GBJ et al.: Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e011662.

Nicholls S, Lincoff AM, Bays HE et al.: Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: evaluating the effect of bempedoic acid on cardiovascular events in patients with statin intolerance. *Am Heart J* 2021; 235: 104-112.

Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ et al.: High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2437-2445.

Ray KK, Bays HE, Catapano AL et al.: Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019; 380: 1022-1032.

Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al.: Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713-1722.

Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al.: Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097-2107.

Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol Homocysteine Collaborative Group, Armitage J, Bowman L et al.: Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1658-1669.

Behandlungsziele: Surrogatparameter und patientenrelevante Endpunkte

Die Frage nach den Therapiezielen muss bei der klinischen Behandlungsentscheidung am Anfang stehen und kann nur gemeinsam mit dem Patienten beantwortet werden. Für Frau Müller ist es zunächst unwichtig, ob ihr LDL-C-Wert um 50 % gesenkt wird und auf dem nächsten Laborausdruck unter 70 mg/dl liegt. Für Frau Müller ist die LDL-C-Senkung nur relevant als Mittel zu ihren eigentlichen Zielen: Frau Müller möchte noch möglichst lange selbstständig zu Hause leben und sie will nächstes Jahr wieder im Allgäu mit ihrem Mann wandern gehen. Eine wirksame LDL-C-Senkung ist für Frau Müller deshalb nur dann von Bedeutung, wenn hierdurch ihre Lebenserwartung steigt und ihre körperliche Belastbarkeit und ihr Wohlbefinden erhalten bleiben.

Die gemeinsamen Leitlinien der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft (ESC) und der Europäischen Atherosklerose-Gesellschaft (EAS) (1) zur Behandlung von Dyslipidämien gehen davon aus, dass das relative Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse umso stärker gesenkt wird, je größer die absolute LDL-C-Senkung ist. Diese These stützt sich u. a. auf eine Analyse der von der pharmazeutischen Industrie initiierten CTT-Collaboration von 2010, die bei der gepoolten Analyse von Statinstudien pro 1 mmol/l LDL-C-Senkung eine relative Risikoreduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse von 23 % fand (2). Die Leitlinien der ESC/EAS betrachten den LDL-C-Wert als ausreichend validierten Surrogatparameter, d. h. als einen einfach und schnell zu messenden Wert, von dem vorausgesetzt wird, dass eine Assoziation zu patientenrelevanten Endpunkten besteht.

Die Studienergebnisse zu Ezetimib (3) und den PCSK9-Hemmern (4;5) widersprechen jedoch einer Übertragbarkeit der CTT-Ergebnisse auf andere Lipidsenker: Sowohl bei Ezetimib als auch bei den PCSK9-Inhibitoren ist die relative kardiovaskuläre Risikoreduktion pro 1 mmol/l LDL-C-Senkung deutlich geringer als bei Statinen. Zudem sind die Cholesterin-Ester-Transfer-Protein(CETP)-Hemmer (wie z. B. Torcetrapib) ein Beispiel dafür, dass Lipidsenker trotz starker LDL-C-Reduktion keinen – oder sogar einen negativen – Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko haben (6;7). Aus Sicht der AkdÄ ist es deshalb nicht möglich, bei Lipidsenkern vom Ausmaß der LDL-C-Senkung auf den klinischen Nutzen zu schließen. Der Leitfaden der AkdÄ diskutiert nur ausreichend große und aussagekräftige klinische Studien, die patientenrelevante Endpunkte direkt untersuchen. Patientenrelevante Endpunkte sind dabei insbesondere die Sterblichkeit und die Häufigkeit von Myokardinfarkten und Schlaganfällen.

Patientengruppen: Abschätzung des Ausgangsrisikos

Die relative Risikoreduktion vergleicht das Risiko, im Interventionsarm ein bestimmtes Ereignis zu erleiden, mit dem Risiko, dieses Ereignis im Placeboarm zu erleiden (Abbildung 2). Das Ausmaß der relativen Risikoreduktion ist beispielsweise unter Statinen in verschiedenen Patientengruppen sehr ähnlich. Für den Patienten wichtig ist jedoch die Höhe der absoluten Risikoreduktion: Die absolute Risikoreduktion gibt an, um wieviel Prozent das Risiko für ein bestimmtes Ereignis gesenkt wird, wenn der Patient sich für die Therapie entscheidet. Die absolute Risikoreduktion wird nicht nur von dem Ausmaß der relativen Risikoreduktion beeinflusst, sondern auch von dem kardiovaskulären Ausgangsrisiko (Abbildung 3). Je höher das individuelle Ausgangsrisiko des Patienten ist, desto höher ist die absolute Risikoreduktion, d. h. desto stärker profitiert er von der Lipidsenkung.

Literatur

- 1 Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al.: 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227-3337.
- 2 Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L et al.: Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-1681.
- 3 Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al.: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-2397.
- 4 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al.: Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713-1722.
- 5 Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al.: Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097-2107.
- 6 Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M et al.: Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109-2122.
- 7 Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS et al.: Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1933-1942.

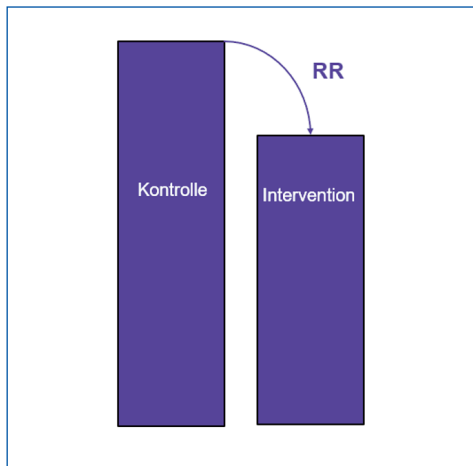


Abbildung 2: Graphische Darstellung einer relativen Risikoreduktion (RR) um 25 %, entsprechend einer RR 0,75

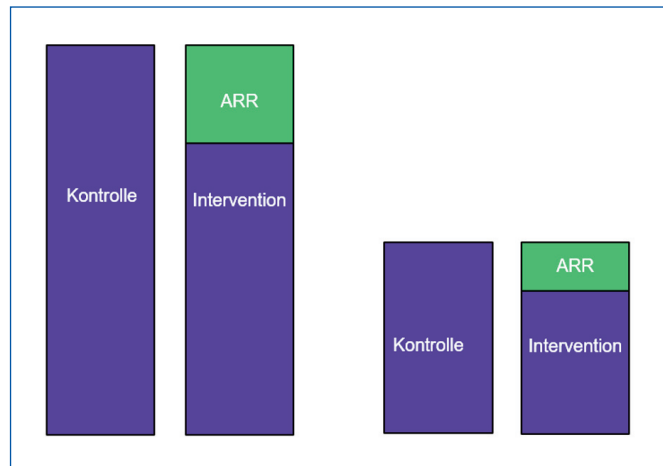


Abbildung 3: Graphische Darstellung der absoluten Risikoreduktion (ARR) bei zwei Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausgangsrisiko

Die PICO-Fragen des Leitfadens beziehen sich auf zwei große Patientengruppen: erstens Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren ohne manifeste atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (ASCVD) und zweitens Patienten mit manifester ASCVD. Bei Patienten mit manifester ASCVD bestehen 1. morphologisch oder funktionell nachgewiesene klinisch relevante Stenosen (z. B. mittels Koronarangiographie oder Myokardszintigraphie) 2. chronische oder akut aufgetretene, ischämietypische Symptome (z. B. Schmerz, Funktionseinschränkung) und 3. ein klinisch plausibler Zusammenhang zwischen Stenosierung und Symptomatik. Hierzu gehören Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) sowie Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA). Die medikamentöse Cholesterinsenkung soll bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko das erstmalige Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse vermeiden (Primärprävention) und bei Patienten mit manifester ASCVD Rezidivereignissen vorbeugen (Sekundärprävention).

Bei manifester ASCVD besteht ein sehr hohes Risiko, einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden oder an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben (1;8-11). Die Gruppe der Patienten mit kardiovaskulärem-Risiko ohne vorheriges Ereignis ist heterogen und schließt Patienten mit sehr unterschiedlichem Ausgangsrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse ein. In der Primärprävention ist deshalb die Kalkulation des individuellen kardiovaskulären Risikos von großer Bedeutung für die Behandlungsentscheidung.

Literatursuche

Für alle priorisierten PICO-Fragen erfolgte eine strukturierte Literaturrecherche in den Datenbanken Medline und Cochrane. Ergänzend wurden die Literaturverzeichnisse relevanter Leitlinien gesichtet (1;8-12). Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) haben im Vergleich zu anderen Studienarten das geringste Risiko für systematische Verzerrungen, d. h. für eine Über- oder Unterschätzung der Wirksamkeit einer Maßnahme. Der Leitfaden der AkdÄ berücksichtigt deshalb in erster Linie RCT, die 1000 oder mehr Patienten untersuchen und eine Laufzeit von mindestens zwölf Monaten aufweisen, sowie publizierte systematische Reviews aus RCT. Eine Ausnahme hiervon stellten lediglich Studien zu Bempedoin-

8 Ludt S, Angelow A: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) (Hrsg.): S3-Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-024> (letzter Zugriff: 24. Januar 2023). AWMF-Register-Nr. 053-024, DEGAM-Leitlinie Nr. 19, 2017.

9 National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181> (letzter Zugriff: 24. Januar 2023). Clinical guideline CG181; NICE 2014.

10 Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK: <https://www.leitlinien.de/themen/khk> (letzter Zugriff: 24. Januar 2023). Version 6.0, AWMF-Register-Nr.: nvl-004, ÄZQ 2022.

11 Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al.: 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2019; 73: e285-e350.

12 Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA et al.: 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2019; 140: e596-e646.

säure dar. Daten zu patientenrelevanten Endpunkten waren für Bempedoinsäure erst ab März 2023 von der Studie CLEAR Outcomes zu erwarten. Im Leitfaden wurden deshalb alle Phase-III-Studien zu Bempedoinsäure unabhängig von ihrer Größe und Dauer berücksichtigt. Tabellen 1 und 2 geben einen Überblick über die identifizierten RCT.

Studiendaten zu klinischen Fragestellungen

Statine in der Primärprävention

Die meisten Patienten können eine relative Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse von etwa 30 % durch moderat dosierte Statine erwarten. Bei einem hohen Ausgangsrisiko von 20 % in zehn Jahren entspricht dies einer absoluten Risikoreduktion von 6 % durch eine zehnjährige Statintherapie. Hat der Patient dagegen ein kardiovaskuläres Risiko von lediglich 5 % in zehn Jahren, liegt der erwartbare Nutzen einer zehnjährigen Statintherapie bei einer absoluten Risikoreduktion von 1,5 %. Bei einer Herzinsuffizienz ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung oder einer terminalen Niereninsuffizienz ist ein Nutzen der Statintherapie nicht belegt. Auch bei älteren Menschen (> 75 Jahren) ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung ist unsicher, ob sie von Statinen profitieren. Statine sind überwiegend gut verträglich. Schwerwiegende Risiken (hämorrhagische Schlaganfälle, Diabetes mellitus Typ 2 oder schwere Leberfunktionsstörungen) sind selten.

Es ist nicht belegt, dass Patienten in der Primärprävention von einer Hochdosistherapie oder einer Titration nach bestimmten LDL-C-Zielwerten profitieren.

Statine in der Sekundärprävention

Statine in moderater Dosierung senken bei Patienten mit manifester KHK die Sterblichkeit und reduzieren das Risiko für Myokardinfarkte und Schlaganfälle (10). Es ist nicht belegt, dass eine LDL-C-Zielwert-gesteuerte Statintherapie wirksamer ist als eine feste Statindosis. Die Sterblichkeit unterscheidet sich nicht zwischen einer Hochdosistherapie und einer moderaten Statindosis. Eine Steigerung der Statindosis von einer Standarddosis auf eine Hochdosis senkt geringfügig das Risiko für nichttödliche Myokardinfarkte: Um einen zusätzlichen Myokardinfarkt zu verhindern, müssen 100 Personen über fünf Jahre eine Hochdosistherapie statt einer moderaten Statindosis erhalten.

Diesem Nutzen steht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 gegenüber (eine zusätzliche Neudiagnose bei 125 Personen innerhalb von im Mittel fünf Jahren). Zudem treten gehäuft Muskelbeschwerden und Leberfunktionsstörungen auf. Der geringe Nutzen einer Hochdosistherapie mit Statinen ist lediglich bei manifester KHK ohne begleitende Herzinsuffizienz oder fortgeschrittene Nierenfunktionsstörung gesichert. Für Patienten mit anderen kardiovaskulären Erkrankungen – beispielsweise mit pAVK oder nach ischämischem Schlaganfall – liegen keine Daten aus randomisierten Studien zum Nutzen einer Hochdosistherapie im Vergleich zu einer Standarddosis vor.

Ezetimib in der Sekundärprävention

Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom senkt Ezetimib, zusätzlich zu einer Statintherapie in moderater Dosierung gegeben, die Häufigkeit von nichttödlichen Herzinfarkten. Der Effekt ist jedoch gering (absolute Risikoreduktion von 1,6 % über eine Behandlungs-

dauer von sieben Jahren). Am ehesten und deutlichsten profitieren ältere Menschen (≥ 75 Jahre) und Personen mit Diabetes. Die Sterblichkeit wird nicht beeinflusst. Es liegen keine Daten dazu vor, ob Patienten mit einer Statinhochdosis von einer zusätzlichen Ezetimib-Gabe profitieren. Auch der Nutzen von Ezetimib als Monotherapie, beispielsweise bei Statinunverträglichkeit, lässt sich mangels Daten aus klinischen Studien nicht beurteilen.

PCSK9-Hemmer in der Sekundärprävention

Bei Patienten mit symptomatischen kardiovaskulären Erkrankungen, die Statine in moderater oder hoher Dosis erhalten, senkt die zusätzliche Gabe von PCSK9-Hemmern die Häufigkeit von Myokardinfarkten und ischämischen Schlaganfällen. Der Effekt ist gering (Reduktion von Myokardinfarkten um absolut 1,0–1,2 % und von ischämischen Schlaganfällen um absolut 0,4 % über eine Behandlungsdauer von etwa 2,5 Jahren). Die bisherigen Studien belegen nicht, dass PCSK9-Hemmer die Gesamtsterblichkeit oder die kardiovaskuläre Sterblichkeit verringern. Die meisten Daten liegen für Patienten nach akutem Koronarsyndrom vor. Es bestehen Unsicherheiten, ob Patienten im westeuropäischen Versorgungskontext oder mit bereits niedrigen LDL-C-Ausgangswerten profitieren. Zudem liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Wirksamkeit von PCSK9-Hemmern bei Statintoleranz oder bei einer vorbestehenden Kombinationstherapie aus Ezetimib und Statinen zu beurteilen.

Bempedoinsäure in der Sekundärprävention

Bei Redaktionsschluss war unklar, ob Bempedoinsäure kardiovaskuläre Ereignisse verhindert. Je nach Intensität der begleitenden Statintherapie senkt Bempedoinsäure das LDL-C um etwa 16–23 %. Die bislang vorliegenden Daten zeigen ein signifikant erhöhtes Risiko für Gicht und renale Ereignisse, bei gleichzeitiger Statintherapie auch für muskuläre Beschwerden. Die AkdÄ plant eine zeitnahe Aktualisierung dieses Kapitels unter Einbezug der Studiendaten von CLEAR Outcomes.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Natascha Einhart, Berlin
natascha.einhart@baek.de

Dr. med. Hans Wille, Bremen

Behandlung der Hyperkaliämie bei Erwachsenen

Hyperkaliämie

Die Hyperkaliämie ist eine potenziell lebensbedrohliche Elektrolytstörung. Etwa 40–50 % der Patienten mit chronischer Nierenerkrankung haben eine Hyperkaliämie gegenüber lediglich 2–3 % der Normalbevölkerung (1). Die Behandlung mit Hemmern des Renin-Angiotensin-Systems, insbesondere in Kombination mit Aldosteronantagonisten und anderen Substanzen, welche die Kaliumausscheidung hemmen, sind zusätzliche prädisponierende Faktoren, wie auch Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus (2). Je nach Begleiterkrankungen, Schnelligkeit des Auftretens und Höhe ist das Serumkalium klinisch unterschiedlich relevant. EKG-Veränderungen sind sehr variabel und können auch schon bei relativ niedrigen Kaliumwerten auftreten oder auch bei hohen Spiegeln (2) fehlen.

Es gibt verschiedene Definitionen für eine Hyperkaliämie. Am gebräuchlichsten ist Folgende:

- Kalium 5,0–5,4 mmol/l = milde Hyperkaliämie.
- 5,5–5,9 mmol/l = mittelschwere Hyperkaliämie
- 6,0–6,4 mmol/l = schwere Hyperkaliämie
- > 6,5 mmol/l = lebensbedrohliche Hyperkaliämie (2).

Mit einer Inzidenz zwischen 1–10 % ist diese Laborveränderung ein häufiges Problem im ärztlichen Alltag. Die durchschnittliche Mortalität liegt bei 1 in 1000 (3;4). Meist ist eine Hyperkaliämie asymptomatisch. Gelegentlich treten nichtspezifische Symptome wie Übelkeit und Diarrhoe, Muskelschwäche bis hin zur Parese, Parästhesien oder Palpitationen auf.

Kalium-Homöostase

Die Niere spielt eine wesentliche Rolle für die Kaliumausscheidung. Kalium wird frei filtriert. 90–95 % werden im proximalen Tubulus und der Henleschen Schleife rückresorbiert und im distalen Tubulus und den Sammelrohren ausgeschieden. Diese Ausscheidung wird im Wesentlichen von der Höhe des Kaliumspiegels und des Aldosteronspiegels reguliert. Nimmt die Nierenfunktion ab, so kann die Niere die Kaliumsekretion der verbliebenen Nephrone steigern, falls nicht die Sekretion oder Wirkung des Aldosterons beeinträchtigt ist. Die Kaliumelimination im Dickdarm steigt (bis auf das Dreifache), wenn die Kaliumsekretion aus der Niere nachlässt (5). Die Kaliumausscheidung unterliegt einer circadianen Variabilität: mittags wird 1,6-mal mehr Kalium ausgeschieden als nachts (6).

Kardiale Auswirkungen und EKG-Veränderungen

Der Großteil des Kaliums im Körper liegt intrazellulär vor. Im Vergleich zum extrazellulären Bereich liegt ein Verhältnis von ca. 30:1 vor (7). Der relative Anstieg von extrazellulärem Kalium reduziert das Ruhemembranpotenzial, welches insbesondere in Kardiomyozyten zu Hyperexzitabilität über spannungsabhängige Natriumkanäle führt und die Repolarisationsdauer verlängert. Die Folge sind Herzrhythmusstörungen bis hin zu letalen Arrhythmien. Typische EKG-Veränderungen sind eine zeltförmig erhöhte T-Welle (insbesondere in V2-V4 als Ausdruck der verlängerten Repolarisation), eine reduzierte P-Wellen-Höhe,

Zieschang, M.

Literatur

- 1 Kovesdy CP: Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 653-662.
- 2 Montford JR, Linas S: How dangerous is hyperkalemia? *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 3155-3165.
- 3 Ben Salem C, Badreddine A, Fathallah N et al.: Drug-induced hyperkalemia. *Drug Saf* 2014; 37:677-692.
- 4 Alfonzo A, Harrison A, Baines R et al.: Clinical Practice Guidelines: treatment of acute hyperkalemia in adults: https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/RENAL%20ASSOCIATION%20HYPERKALAEMIA%20GUIDELINE%20-%20JULY%202022%20V2_0.pdf (letzter Zugriff: 13. Januar 2023). UK Renal Association; Juni 2020.
- 5 Mathialahan T, MacLennan KA, Sandle LN et al.: Enhanced large intestinal potassium permeability in end-stage renal disease. *J Pathol* 2005; 206: 46-51.
- 6 Gumz ML, Rabinowitz L, Wingo CS: An integrated view of potassium homeostasis. *N Engl J Med* 2015; 373: 60-72.
- 7 Kovesdy CP: Management of hyperkalaemia: an update for the internist. *Am J Med* 2015; 128: 1281-1287.

ein verlängertes P-R-Intervall und eine QRS-Verbreiterung. In schwereren Fällen kann ein „Sinusmuster“ auftreten. Eine Hyperkaliämie prädisponiert sowohl durch reduziertes Membranpotenzial zur Hyperexzitation (ventrikuläre Tachykardien bis hin zum Kammerflimmern) als auch zur Kardiodepression durch inaktivierte spannungsabhängige Natriumkanäle bei sehr stark erhöhtem Kalium (Bradykardie, AV-Block bis hin zur Asystolie). Die klinische Risikoeinschätzung sowie die Therapie sollten jedoch nicht nach EKG-Veränderungen gesteuert werden, da die Höhe der Hyperkaliämie schlecht mit EKG-Veränderungen korreliert (2). In einer prospektiven Studie zur Hyperkaliämie zeigten sich nur in 46 % der Hyperkaliämien > 6 mmol/l typische EKG-Veränderungen (8). Das Risiko von potenziell letalen Arrhythmien steigt ab einem Kaliumwert von 6,5 mmol/l stark an. Sie können ohne vorherige EKG-Veränderung auftreten. Des Weiteren können Störfaktoren wie Komedikation, metabolische Azidose oder Störungen des Kalziumhaushalts das EKG beeinflussen. Es ist jedoch zu empfehlen, bei allen Patienten mit einer schweren Hyperkaliämie möglichst schnell ein 12-Kanal-EKG zu schreiben, und danach ein kontinuierliches 3-Kanal-EKG-Monitoring durchzuführen (4). Es zeigt sich eine Exazerbation der Hyperkaliämie und ihrer Folgen bei Hyponatriämie, Hypokalzämie oder Azidose (4). Demnach sollte bei der Diagnosestellung und Therapie auch auf diese Faktoren Rücksicht genommen werden.

Kalium-Messung

Die Messung des Kaliumspiegels ist sehr störanfällig. Es zeigen sich oft falsch-hohe Werte, sodass zunächst eine sofortige Kontrolle mittels arterieller oder venöser Blutgasanalyse (BGA) durchzuführen ist. Eine Pseudohyperkaliämie im Serum entsteht oft durch eine fehlerhafte Blutentnahme, die eine In-vitro-Hämolyse induziert. Die Nutzung von Heparin in Blutentnahmeröhrchen verhindert die Koagulation des Blutes, bei welcher ebenfalls Kalium freigesetzt wird. Weitere häufige Fehlerquellen sind zu lange Stauzeit (insbesondere bei schwierigen Venenverhältnissen) oder Blutentnahme nach Blutdruckmessung, zu starker Zug bei Sarstedt-Röhrchen oder Blutentnahme am selben Arm, an dem kaliumreiche Lösungen infundiert werden. Andere Ursachen umfassen erhöhte Thrombozyten- oder Erythrozytenzahl oder zu lange oder kalte Lagerung. Zur erneuten Laborkontrolle empfiehlt sich die Messung von Elektrolyten in einem Lithium-Heparin-Röhrchen mit kurzer Staudauer aus einer großen Vene mit geringem Zug und sofortiger Laboranalyse (4).

Ursachen

Zu den häufigsten Ursachen einer Hyperkaliämie zählen Nierenversagen (77 %), Arzneimittel (63 %) sowie Hyperglykämie (49 %) (9) (Tabelle 1). Meistens liegt jedoch eine Kombination dieser Faktoren vor. Es wird unterteilt in Verteilungsstörungen (erhöhter Kaliumaustritt aus der Zelle beziehungsweise reduzierter Transport nach intrazellulär), erhöhte Zufuhr oder verminderte Ausscheidung (renal oder über den Darm). Um die Ursache zu erkennen, genügt oft schon eine genaue Anamnese auf das Vorhandensein von Risikofaktoren.

Besonders häufig tritt die Hyperkaliämie auf, wenn ein klinischer Risikofaktor (wie zum Beispiel chronische Niereninsuffizienz) mit einem oder sogar mehreren Arzneimitteln mit kaliumerhöhender Wirkung kombiniert wird (Tabelle 2). Zum Beispiel sind ACE-Hemmer (mit)-verantwortlich für 10–38 % der Hyperkaliämien bei hospitalisierten Patienten. 10 % der

8 Acker CG, Johnson JP, Palevsky PM, Greenberg A: Hyperkalemia in hospitalized patients: Causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. Arch Intern Med 1998; 158: 917-924.

9 Palmer BF, Clegg DJ: Diagnosis and treatment of hyperkalemia. Cleve Clin J Med 2017; 84: 934-942.

Patienten, die ACE-Hemmer verschrieben bekommen, entwickeln innerhalb eines Jahres eine Hyperkaliämie (10).

¹⁰ Sarwar CMS, Papadimitriou L, Pitt B et al.: Hyperkalemia in heart failure. J Am Coll Cardiol 2016; 68: 1575-1589.

Tabelle 1: Ursachen der Hyperkaliämie, in Anlehnung an (9)

Pathomechanismus	Mögliche Ursachen
Pseudohyperkaliämie	
Kaliumaustritt aus der Zelle	• metabolische Azidose • erhöhte Osmolalität • Insulinmangel • Betablocker • alpha-adrenerge Stimulation • Hyperkaliämische periodische Paralyse • Zellschaden (zum Beispiel bei Tumorlyse, Hämolyse, Rhabdomyolyse)
exzessive Zufuhr	• in aller Regel in Kombination mit verminderter Ausfuhr
verminderte renale Ausscheidung	• vermindertes distales Natriumangebot (oligurisches Nierenversagen) • Mineralokortikoidmangel bzw. medikamentöse Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) • Defekte des Sammelrohres

Tabelle 2: Arzneimittel, die eine Hyperkaliämie auslösen können, nach (3)

Pathomechanismus	Mögliche Ursachen
durch Kaliumaustritt aus der Zelle	• Betablocker • Digitalisintoxikation • i.v. Gabe von kationischen Aminosäuren • Mannitol • Suxamethonium
Hemmung der Aldosteronsekretion	• ACE-Hemmer • AT1-Antagonisten • Renininhibitoren • NSAR und COX-2-Inhibitoren • Calcineurininhibitoren (CAVE: Nieren- und Herztransplantation) • Heparin
Wirkungsverminderung des Aldosterons	• Aldosteronantagonisten • kaliumsparende Diuretika • Trimethoprim • Pentamidin
kaliumhaltige Arzneimittel	• Kochsalzersatz • Penicillin G • Blutkonserven

Akute Hyperkaliämie

Eine akute, isoliert auftretende Hyperkaliämie wird oft verursacht durch massive Freisetzung von Kalium aus dem Intrazellularraum. Dies kann zum Beispiel bei einem schweren Trauma, einer Ischämie, bei Tumorlyse, metabolischer Azidose oder Hämolyse der Fall sein. Einige dieser Ursachen können auch mit einem akuten Nierenversagen einhergehen, was die Situation durch die fehlende Ausscheidung aggraviert. Besonders gefährdet sind diese Patienten, da es oft zu einem schnellen Anstieg der Kaliumkonzentration im Körper kommt und diese mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (2).

Chronische Hyperkaliämie

Chronisch erhöhte Kaliumwerte beziehungsweise rezidivierende Hyperkaliämien sind meist Folge einer dauerhaften Beeinträchtigung der Kaliumausscheidung (11). Auf Grund des meist langsamen Anstiegs des Kaliumspiegels ist bei mild bis moderat erhöhten Werten selten eine akute Intervention nötig. Der Fokus sollte auf der Behandlung der zugrundeliegenden Ursache und damit auch auf der Prävention lebensbedrohlicher Kaliumerhöhungen liegen. Hyperkaliämie bei kritisch kranken Patienten zeigt ein erhöhtes Mortalitätsrisiko an. Diese Daten beruhen in der Regel jedoch auf retrospektiven Studien (12;13). Auch nach Myokardinfarkt lassen sich Daten finden, die dies bestätigen (14;15). Sowohl bei Patienten mit hohen Kaliumspiegeln (16;17) in der prädialytischen Phase, aber auch in früheren Stadien einer chronischen Nierenerkrankung (18) können solche Korrelationen zwischen Hyperkaliämie und erhöhter Sterblichkeit gefunden werden. Die reine Assoziation von Kaliumhöhe und Mortalität darf jedoch nicht mit einer Kausalität verwechselt werden.

Paradoxerweise sinkt das Risiko bei Patienten mit hohen Kaliumwerten im CKD-Stadium 5 gegenüber Patienten mit CKD-Stadium 3 und 4 (11;12;14;15). Adaptationsvorgänge (steigende Katecholamine, Aldosteron und Steigerung der gastrointestinalen Ausscheidung) können diese bessere Prognose eventuell erklären. Diese physiologischen Anpassungsvorgänge sollten jedoch eine Hyperkaliämie verhindern. Da diese trotzdem gehäuft in progredienten CKD-Stadien auftreten, ist diese Erklärung nicht ausreichend. Patienten mit der niedrigsten Nierenfunktion haben eigentlich die schlechteste Prognose.

Sollte hier eventuell die Hyperkaliämie sogar protektiv wirksam sein (2)? In der Studie von An et al. (12) konnte eine geringere Hyperkaliämie-assoziierte Mortalität gefunden werden, wenn die Patienten mit RAAS-Inhibitoren und Betablockern behandelt worden sind. Ähnliche Daten wurden für die Aldosteronantagonisten erhoben: Sie behielten ihren Vorteil in Bezug auf die Sterblichkeit der Patienten, obwohl sie vermehrt zu Hyperkaliämien führten (19). Allerdings werden diese möglichen Vorteile der Aldosteronantagonisten trotz erhöhtem Hyperkaliämierisiko durch Daten von Juurlink (20) und Tseng (21) infrage gestellt. Insgesamt sind die Verbindungen zwischen Hyperkaliämie und Mortalität also im Wesentlichen retrospektiv und nicht als Beweis der Kausalität zu werten. Außerdem gibt es fast keine prospektiven Daten, die einen Zusammenhang zwischen Senkung einer Hyperkaliämie und Verbesserung der Mortalität belegen würden. Mac Mahon et al. (13) konnten eine Abschwächung des Risikos bei kritisch Kranken zeigen, wenn man die Hyperkaliämie um mehr als 1 mmol/l verminderte. An et al. (12) stellten dar, dass eine Steigerung der Versuche das Kalium zu senken ebenfalls zu einem verbesserten Überleben führt. Allerdings war der Einfluss anderer Therapien auf diese Verbesserung nicht ganz auszuschließen. Erstaunlicherweise verschwand dieser Überlebensvorteil wieder, wurde die Nierenersatztherapie in die Maßnahmen zur Kaliumsenkung eingeschlossen. Dies zeigt vielleicht, dass doch andere Einflussgrößen (zum Beispiel Schwere der Erkrankung) wichtiger waren. Die Elimination von Kalium durch Dialyse ist eine der wirksamsten Verfahren zur Senkung von Kalium und konnte doch keine Verbesserung der Prognose herbeiführen (12). Es zeigt sich eine U-förmige Kurve, setzt man Kaliumspiegel und Mortalität zueinander in Beziehung (22). Auch eine zu intensive Therapie zur Kaliumsenkung kann also die Sterblichkeit erhöhen. Ähnliche Ergebnisse finden sich bei Nakhoul (18) und Dunn (23).

- 11 Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD et al.: The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1156-1162.
- 12 An JN, Lee JP, Jeon HJ et al.: Severe hyperkalemia requiring hospitalization: Predictors of mortality. *Crit Care* 2012; 16: R225.
- 13 McMahon GM, Mendu ML, Gibbons FK, Christopher KB: Association between hyperkalemia at critical care initiation and mortality. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1834-1842.
- 14 Goyal A, Spertus JA, Gosch K et al.: Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. *JAMA* 2012; 307: 157-164.
- 15 Grodzinsky A, Goyal A, Gosch K et al.: Prevalence and prognosis of hyperkalemia in patients with acute myocardial infarction. *Am J Med* 2016; 129: 858-865.
- 16 Genovesi S, Valsecchi MG, Rossi E et al.: Sudden death and associated factors in a historical cohort of chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2529-2536.
- 17 Brunelli SM, Du Mond C, Oestreicher N et al.: Serum potassium and short-term clinical outcomes among hemodialysis patients: impact of the long interdialytic interval. *Am J Kidney Dis* 2017; 70: 21-29.
- 18 Nakhoul GN, Huang H, Arrigain S et al.: Serum potassium, end-stage renal disease and mortality in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2015; 41: 456-463.
- 19 Pitt B, Bakris G, Ruilope LM et al.: Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS). *Circulation* 2008; 118: 1643-1650.
- 20 Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS et al.: Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543-551.
- 21 Tseng WC, Liu JS, Hung SC et al.: Effect of spironolactone on the risks of mortality and hospitalization for heart failure in pre-dialysis advanced chronic kidney disease: A nationwide population-based study. *Int J Cardiol* 2017; 238: 72-78.
- 22 Hayes J, Kalantar-Zadeh K, Lu JU et al.: Association of hypo- and hyperkalemia with disease progression and mortality in males with chronic kidney disease: the role of race. *Nephron Clin Pract* 2012; 120: c8-c16.
- 23 Dunn JD, Benton WW, Orozco-Torrentera E, Adamson R: the burden of hyperkalemia in patients with cardiovascular and renal disease. *Am J Manag Care* 2015; 21: 307-315.

Akute Hyperkaliämie, schwere Hyperkaliämie

Bei der akut aufgetretenen oder der schweren Hyperkaliämie $> 6,5$ mmol/l ist eine Monitorüberwachung, eventuell sogar Intensivüberwachung indiziert. Eine schnelle Kaliumsenkung durch Verschiebung von extrazellulärem Kalium nach intrazellulär zum Beispiel durch Insulin oder Beta-2-Sympathomimetika ist die Therapie der Wahl. Dadurch sollen lebensbedrohliche Arrhythmien oder eine Asystolie verhindert werden. Bei Auftreten von EKG-Veränderungen, zum Beispiel im Sinne einer Sinuskurve, ist Kalziumgluconat i.v. zur Stabilisierung des Membranpotenzials indiziert. Diesen Akutmaßnahmen sollten jedoch immer Therapien zur Kaliumelimination aus dem Körper folgen. Bei vital gefährdeten Patienten, insbesondere bei Anurie oder schwerer Niereninsuffizienz, ist die notfallmäßige Hämodialyse Therapie der Wahl. Selbst unter Reanimation ist die Hämodialyse noch möglich.

Chronische Hyperkaliämie

Ziel der Behandlung der chronischen Hyperkaliämie ist die Vermeidung von stationären Aufnahmen und lebensbedrohlichen Komplikationen wie Arrhythmien oder Asystolie. Ein stabiler Zustand mit chronisch erhöhten Kaliumwerten an der oberen Normgrenze verringert den Sicherheitsabstand zu lebensbedrohlich erhöhten Kaliumwerten. Dies zeigt sich zum Beispiel bei einem akut auftretenden chronischen Nierenversagen, welches prärenal oder durch Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika entstehen kann. Durch generelle Maßnahmen wie kaliumarme Diät, nichtkaliumsparende Diuretika und Reduktion beziehungsweise Absetzen Kalium erhöhender Arzneimittel kann die chronische Hyperkaliämie meist gut kontrolliert werden.

Aktuell liegen weder deutsche noch europäische Leitlinien zur Therapie der Hyperkaliämie vor. In den englischen Leitlinien zur Hyperkaliämie wird ein 5-Stufen-Algorithmus zur Therapie vorgeschlagen (4):

1. Stabilisierung des Herzens
2. Kaliumshift in die Zellen
3. Entfernung von überschüssigem Kalium aus dem Körper
4. Monitoring von Kalium und Glukose
5. Prävention von weiteren Hyperkaliämien.

Medikamentöse Behandlung der Hyperkaliämie bei Erwachsenen

Akut-Therapie

Kalziumgluconat

Kalziumgluconat dient der Stabilisierung des kardialen Membranpotenzials. Es wirkt nicht über eine Absenkung des Serumkaliums. Ein schneller Wirkeintritt nach bereits drei Minuten macht es zum idealen Medikament in der vital bedrohlichen Hyperkaliämie-therapie mit bereits eingetretenen EKG-Veränderungen. Die Wirkdauer beträgt lediglich 30–60 Minuten, sodass nach Applikation unverzüglich weitere Maßnahmen zur Kaliumsenkung erfolgen müssen. Man gibt 30 ml 10 % Kalziumgluconat i.v. über ca. fünf Minuten. Die Monitorüberwachung ist dabei obligat, da die intravenöse Kalziumgabe selbst proarrhythmogen wirken kann. Dies ist insbesondere bei Digitalis-Therapie relevant; dort sollte die Infusionsdauer leicht verlängert werden. Sollten sich die EKG-Veränderungen nicht normalisieren,

ist eine Wiederholung der Applikation nach fünf bis zehn Minuten möglich. Zum aktuellen Zeitpunkt liegen jedoch keine randomisiert kontrollierten Studien zur Therapie mit Kalziumgluconat vor. Genauso wirksam scheint die Gabe von Kalziumchlorid zu sein. Da der Kalziumgehalt im Vergleich zum Kalziumgluconat jedoch dreimal höher ist, ist es deutlich venenreizender und muss langsamer appliziert werden. Bei Paravasaten kann es zu ausgeprägten Gewebse Nekrosen kommen. Außerdem darf nicht die gleichzeitige Gabe mit Natriumbicarbonat erfolgen, da es zur Bildung von unlöslichen Kalziumsalzen kommen kann. Mögliche Nebenwirkungen sind Hypotension, Bradykardie, Arrhythmien und Synkopen (4).

Insulin und Glukose

Die intravenöse Insulintherapie in Kombination mit Glukose bewirkt einen Kaliumshift von extra- nach intrazellulär durch Aktivierung der Natrium-Kalium-ATPase. Die Wirkung beginnt nach ca. 15 Minuten und hält zwei bis drei Stunden an. Danach beginnt das Serumkalium wieder sukzessive anzusteigen. Man gibt 10 IE eines schnellwirksamen, löslichen Insulins (Altinsulin) in 25 g Glukose (entspricht 125 ml 20-prozentiger Glukoselösung). Dies führt zu einer Reduktion des Kaliums um bis zu maximal 0,6–1 mmol/l (4;24). Auf die Gabe von Glukose sollte bei Hyperglykämien verzichtet werden, wie zum Beispiel bei Patienten mit diabetischer Ketoazidose. Zur Vermeidung von Hypoglykämien sollten regelmäßige Blutzuckermessungen bis mindestens sechs Stunden nach Insulinapplikation erfolgen. Dies ist insbesondere bei chronischer Niereninsuffizienz wichtig, da dort die Halbwertszeit von Insulin verlängert sein kann (4).

24 Elliott MJ, Ronksley PE, Clase CM et al.: Management of patients with acute hyperkalemia. CMAJ 2010; 182: 1631-1635.

Beta-2-Sympathomimetika

Beta-2-Sympathomimetika führen ebenfalls zu einem Kaliumshift von extra- nach intrazellulär über die Aktivierung der Natrium-Kalium-ATPase. Die Wirkung beginnt nach ca. 30 Minuten und hält im Vergleich zum Insulin mit vier bis sechs Stunden etwas länger an. Über einen Vernebler werden 10–20 mg Salbutamol appliziert. Dies kann zu einer Reduktion des Kaliums um bis zu 0,88 mmol/l führen. Prinzipiell ist auch die intravenöse Gabe möglich und führt zu einer leicht stärkeren Kaliumsenkung von ca. 1 mmol/l, zeigt jedoch mehr Nebenwirkungen. Die Wiederholung ist bei fehlendem beziehungsweise nicht ausreichendem Therapieansprechen nach ein bis zwei Stunden möglich. Das Ansprechen ist jedoch inkonstant, sodass es nicht zur Monotherapie geeignet ist. Zu den möglichen Nebenwirkungen zählen Tachykardie, Tremor, Palpitationen, Angstzustände, Blutdruckanstieg, Migräne und leichter Anstieg des Blutzuckers (24). Bei ischämischer Herzerkrankung sollte lediglich eine reduzierte Dosis von 10 mg verabreicht werden. Ebenfalls ist Vorsicht geboten bei Tachyarrhythmie und Offenwinkelglaukom (4).

Kombinationstherapie

Die Kombinationstherapie von intravenösem Insulin und Glukose-Gabe mit vernebeltem Salbutamol ist effektiver als die Monotherapie und kann den Kaliumspiegel um bis zu 1,21 mmol/l senken. Es wurden jedoch vermehrt Hyperglykämien beobachtet (4;24).

Nichtkaliumsparende Diuretika

Zur Verstärkung der physiologischen renalen Elimination von Kalium können Thiazide und unterhalb einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min/1,73 m² Schleifen-diuretika verabreicht werden. In Studien zeigte sich eine höhere Effektivität von Thiaziden bezüglich der Kaliumelimination (9). Ab einem CKD-Stadium 4 sind Thiazide jedoch nicht mehr ausreichend wirksam, sodass auf Schleifendiuretika (mit höherer Maximaldosis) zurückgegriffen werden sollte. Außerdem sind sie nur oral verabreichbar. Besteht eine Exsikkose, so sind sie mit einer Volumengabe, vorzugsweise 0,9 % NaCl, zu kombinieren. Die diuretische Therapie bei hypotensiven Patienten, sobald sie im Schockzustand sind, ist nicht erfolgversprechend aufgrund des reduzierten mittleren arteriellen Perfusionsdrucks der Niere und des Katecholaminüberschusses.

Natriumhydrogencarbonat

Die Studienlage zur Wirkung von Bikarbonat zur Therapie der Hyperkaliämie ist schwach (4;24). Ein Einsatz empfiehlt sich jedoch insbesondere, falls eine metabolische Azidose besteht. Es besteht jedoch das Risiko einer Natrium- und Flüssigkeitsüberladung. Die Applikation von 8,4 % Bicarbonat (ca. 50–100 ml) sollte jedoch vorzugsweise zentralvenös erfolgen.

Nierenersatzverfahren

Die Hämodialyse ist, da es sich bei Kalium um ein kleines Molekül handelt, deutlich effektiver als die Hämofiltration. Bei akuter Lebensgefahr ist die Hämodialyse, falls vorhanden, die schnellste und effektivste Möglichkeit Kalium zu senken. Dies empfiehlt sich insbesondere bei anurischen Patienten und bei Zuständen mit hoher Nachproduktion beziehungsweise Freisetzung von Kalium, zum Beispiel bei Gewebnekrosen oder Tumorsyndrom. Obwohl kontrovers diskutiert, ist eine anfangs niedrige Kaliumkonzentration im Dialysat wahrscheinlich sinnvoll und nicht risikoreicher als ein geringerer Kaliumgradient. Ein möglichst hoher Blutfluss ist dabei anzustreben. Es zeigt sich jedoch kein Einfluss von Bicarbonat im Dialysat auf den Kaliumspiegel (4;24).

Chronische Hyperkaliämie

Kaliumarme Diät

Grundsatz der Behandlung beziehungsweise der Prävention von chronischer Hyperkaliämie sollte zunächst die Restriktion des mit der Nahrung aufgenommenen Kaliums sein. Allgemein wird eine kaliumarme Kost mit einer Einfuhr < 40 mmol/Tag empfohlen (2). Patienten mit erhöhtem Risiko für Hyperkaliämie sollte eine Ernährungsschulung zu kaliumreichen Nahrungsmitteln angeboten werden. Alternativ kann den Patienten auch eine Liste kaliumreicher Nahrungsmittel ausgehändigt werden, um diese in Zukunft zu vermeiden. Ebenfalls scheint die Aufklärung über mögliche Gefahren der Hyperkaliämie wichtig, um die Compliance bezüglich der Ernährungsmodifikation zu erhöhen. Mit dieser einfachen, jedoch oft zeitaufwendigen Maßnahme, könnten möglicherweise Folgemedikationen zur Kaliumsenkung und ihre Nebenwirkungen reduziert werden.

Kaliumreiche Lebensmittel:

Einige Gemüse- und Obstsorten, z. B. Aprikosen, Bananen, Karotten, Kohlrabi, Avocado und Tomaten sind kaliumreich; besonders hoch ist dabei der Kaliumgehalt in konzentrierter Form, z. B. bei Tomatenmark oder Trockenobst. Ebenso Haselnüsse, Cashewkerne, Erdnüsse und Mandeln sowie Bitterschokolade, Kartoffeln, Pommes frites, Kartoffelpüree und einige Mehlsorten (Dinkel-, Roggen-, Buchweizenvollkornmehl) besitzen einen hohen Kaliumgehalt. Weitere Informationen zum Kaliumgehalt von Lebensmitteln finden Sie unter: <https://www.dge.de/wissenschaft/faqs/kalium/>.

Reduktion oder Absetzen von kaliumerhöhender Medikation

Potenziell kaliumerhöhende Arzneimittel (siehe Tabelle 2), sollten bei chronischer Hyperkaliämie zumindest reduziert oder ganz abgesetzt werden. Zur Vorbeugung von Hyperkaliämien empfehlen sich insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion mit $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ und Neuansetzen eines ACE-Hemmers, AT1-Antagonisten oder Aldosteronantagonisten häufige Kaliumkontrollen, anfangs wöchentlich. Die Verantwortung dafür sollte beim verordnenden Arzt liegen. Die isolierte Betrachtung eines Krankheitsbildes (zum Beispiel der Herzinsuffizienz) ist damit nicht mehr möglich, da wichtige Komorbiditäten wie die Niereninsuffizienz in der Behandlungsstrategie berücksichtigt werden müssen.

Mineralokortikoide

Die Gabe von 0,1 mg Fludrocortison pro Tag zeigte bei hämodialysepflichtigen Patienten in Studien keinen Effekt (24). Manche Autoren empfehlen jedoch die Dosiserhöhung auf bis zu 1 mg pro Tag (7). Zu den möglichen Nebenwirkungen zählen u. a. Natriumretention, Ödeme und Hypertonus (7;25).

Kaliumbinder

Polystyrol Sulfonate (NaPSS und CaPSS)

Die Evidenz bezüglich der Wirksamkeit von Natrium Polystyrene Sulfonat (NaPSS; Resonium® A; Anti-Kalium Na) ist mangelhaft. Die Originalstudie zur Wirksamkeit aus dem Jahr 1961 wurde mit nur 32 Patienten durchgeführt (26). Nach heutigen Standards wäre diese geringe Patientenzahl nicht ausreichend, um eine Wirksamkeit zu belegen und die Arzneimittelsicherheit insbesondere bezüglich seltener Nebenwirkungen zu gewährleisten. Unklar war auch, ob die erzielte Kaliumsenkung tatsächlich durch NaPSS oder durch die abführende Komedikation (anfangs meist Sorbitol) zur Vermeidung der Obstipation verursacht wird (27). In einem Cochrane Review zeigte sich keine Kaliumsenkung nach einer Einzeldosis im Vergleich zur Placebogruppe (28). Für eine effektive Senkung ist die wiederholte Einnahme über mindestens ein bis fünf Tage notwendig. Der Wirkeintritt liegt bei über vier Stunden und damit ist das Arzneimittel für die Therapie in der Akutsituation ungeeignet (4). Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören Obstipation, Hypomagnesämie, sowie Hyperkalzämie (4). Eine seltene, jedoch schwerwiegende Nebenwirkung, welche mit einer erheblichen Mortalität verbunden ist, ist die Darmnekrose. Sie tritt ungefähr bei 0,3 % der Patienten auf (26). Die Seltenheit dieser wichtigen Nebenwirkungen beweist, dass gerade die initiale Studie zur Sicherheit des Medikaments mit einer größeren Patientenzahl erfolgen sollte. Da die Häufigkeit der Darmnekrose möglicherweise mit der Kombination mit Sorbitol als Laxans steigt, sind andere Komedikationen zum Beispiel mit Lactulose zu favorisieren (29). Deswegen ist NaPSS kontraindiziert bei Patienten mit obstruktiver Darmerkrankung. Die Applikation ist entweder oral oder rektal möglich. Per os ist je nach Kaliumspiegel eine Gabe von 15 g drei- bis viermal pro Tag gelöst in Wasser möglich. Auf Grund der obstipierenden Wirkung empfiehlt sich jedoch die Kombination mit einem Laxans, um die Darmpassage zu erhöhen. Die rektale Applikation von NaPSS ist zum Beispiel für Patienten mit Erbrechen oder Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts geeignet. Es werden 30 g in 150 ml Wasser gelöst und rektal appliziert (4). Auch die Kombination von oraler und rektaler Therapie ist möglich.

25 DeFronzo RA: Hyperkalemia and hyporeninemic hypoaldosteronism. *Kidney Int* 1980; 17: 118-134.

26 Flinn RB, Merrill JP, Welzant WA: Treatment of the oliguric patient with a new sodium-exchange resin and sorbitol; a preliminary report. *N Engl J Med* 1961; 264: 111-115.

27 Sterns RH, Rojas M, Bernstein P, Chennupati S: Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalemia: are they safe and effective? *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 733-735.

28 Mahoney BA, Smith WAD, Lo D et al.: Emergency interventions for hyperkalaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Issue2: CD003235.

29 Gerstman BB, Kirkman R, Platt R: Intestinal necrosis associated with postoperative orally administered sodium polystyrene sulfonate in sorbitol. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 159-161.

Patiomer

Patiomer (Veltassa®) ist ein nicht absorbierbares Polymer, welches Kalium im Austausch gegen Kalzium im Darm bindet. Die orale Einnahme erfolgt als Suspension mit ausreichend Wasser. Der Wirkbeginn liegt bei ca. sieben Stunden und erreicht ein Maximum nach 48 Stunden (30). In der OPAL-HK-Studie (Study Evaluating the Efficacy and Safety of Patiomer for the Treatment of Hyperkalemia) mit 237 Patienten mit CKD-Stadium III und IV, RAASi-Therapie und Hyperkaliämie zwischen 5,1–6,5 mmol/l wurde Patiomer in zwei Phasen untersucht. In Phase 1 erfolgte eine vierwöchige initiale Behandlung mit entweder 4,2 g oder 8,4 g zweimal pro Tag. In der achtwöchigen Phase 2 wurde bei Patienten mit einem Kaliumspiegel zwischen 3,8–5,1 mmol/l Patiomer vs. Placebo untersucht. Endpunkt war in beiden Phasen die Veränderung des mittleren Kaliums nach Woche 4. In Phase 1 konnte ein Unterschied der Kaliumspiegel im Vergleich zum Baselinewert von –1,01 (95 % Konfidenzintervall [CI] 1,07 bis –0,95; $p < 0,001$) beobachtet werden. Der Effekt von Patiomer war bei höheren Kaliumausgangswerten stärker (–1,23; 95 % CI –1,31 bis –1,16). In Phase 2 konnten wieder bei 60 % der Placebogruppe eine Hyperkaliämie von $> 5,5$ mmol/l gegen 15 % in der Behandlungsgruppe beobachtet werden ($p < 0,001$) (31).

In der AMETHYST-DN-Studie (Patiomer in the Treatment of Hyperkalemia in Patients With Hypertension and Diabetic Nephropathy) wurden 306 Diabetiker mit Kalium $> 5,0$ mmol/l, GFR zwischen 15–60 ml/min/1,73 m² und einer RAASi-Therapie untersucht (32). Es erfolgte eine Dosistitration in zwei Gruppen mit milder (5–5,4 mmol/l) beziehungsweise moderater (5,5–6 mmol/l) Hyperkaliämie. Die Startdosen lagen bei 4,2 g, 8,4 g oder 12,6 g bzw. 16,8 g, 25,2 g oder 33,6 g pro Tag und wurden je nach Kaliumspiegel im Verlauf angepasst um Werte < 5 mmol/l zu erreichen. Primärer Endpunkt war die mittlere Kaliumveränderung nach vier Wochen oder vor Dosistitration. In der ersten Gruppe mit milder Hyperkaliämie zeigte sich eine signifikante ($p < 0,001$) Reduktion des Kaliums um –0,47 mmol/l. In Gruppe 2 um –0,92 mmol/l. Des Weiteren wurden die Sicherheitsendpunkte über 52 Wochen beobachtet. Bei 8,6 % zeigte sich eine Hypomagnesiämie, bei 5,6 % eine Hypokaliämie $< 3,5$ mmol/l und bei 7–11 % Obstipation oder Diarrhoe (31;32). Außerdem sind Interaktionen mit Ciprofloxacin, Levothyroxin, Metformin und Chinidin gesichert, sodass diese mindestens drei Stunden vor oder nach Patiomer appliziert werden sollten. Gleiches gilt für Substanzen mit enger therapeutischer Breite. Der Nachteil der Studien ist die kleine Patientenzahl sowie die fehlenden klinischen Langzeiterfahrungen. Außerdem liegen bisher keine Studien bezüglich klinischer Endpunkte wie Arrhythmien, kardiovaskulärer Mortalität oder Hospitalisation vor. Bisher konnte also nur bewiesen werden, dass Patiomer den Laborwert „Serumkalium“ erniedrigen kann. Ob dies mit einem klinischen Nutzen verbunden ist, ist noch nicht bewiesen. Ein Zusatznutzen zur gegenwärtigen Standardtherapie wird vom G-BA als nicht belegt gesehen (Beschluss vom 20. September 2018 (33)). In der Dauertherapie tritt das Medikament bisher kaum in Erscheinung schon wegen der vielen möglichen Interaktionen.

Natrium-Zirkonium-Cyclosilicat (ZS-9, auch SZC)

Natrium-Zirkonium-Cyclosilicat (ZS-9; Lokelma®) ist ein nicht absorbierbares Polymer, welches Kalium im Darm bindet. Es imitiert physiologische Kaliumkanäle, sodass es selektiv für dieses Ion ist. Andere positiv geladene Ionen, zum Beispiel Natrium oder Ma-

30 Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): European Public Assessment Report (Assessment Report): Veltassa, Common name: patiomer: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/veltassa-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 13. Januar 2023). London, 18. Mai 2017.

31 Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA et al.: OPAL-HK Investigators. Patiomer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med* 2015; 372: 211-221.

32 Bakris GL, Pitt B, Weir MR et al.: AMETHYST-DN Investigators. Effect of patiomer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: the AMETHYST-DN randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 151-161.

33 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patiomer: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3480/2018-09-20_AM-RL-XII_Patiomer_D-351_BAnz.pdf (letzter Zugriff: 13. Januar 2023). Berlin, 20. September 2018.

gnesium, passen weniger gut in die Pore und befinden sich damit in einem energetisch ungünstigen Zustand (10). Zu den Vorteilen gehören ein schneller Wirkeintritt sowie ein gutes Sicherheitsprofil (die Inzidenz von Nebenwirkungen ist vergleichbar mit Placebo). In einer internationalen doppelblinden placebokontrollierten Studie mit 753 Patienten fand sich eine signifikante dosisabhängige Kaliumreduktion um durchschnittlich $-0,73$ mmol/l bei einer Höchstdosis von 10 g (34). In der Dossierbewertung des IQWiG werden die einzelnen zur Verfügung stehenden Studien kritisch bewertet (35) und es findet sich eine ausführliche Bewertung der aktuellen Studien zu Natrium-Zirkonium-Cyclosilicat. Ein Zusatznutzen wurde vom GBA nach den vorgelegten Studien nicht gesehen (Beschluss vom 16. September 2021 (36)). Gegenwärtig wird das Arzneimittel von vielen Notfallambulanzen zur Notfallbehandlung verwendet. In der kontinuierlichen Therapie ist es noch nicht häufig zu finden. Eine sehr gute Zusammenfassung über den aktuellen Studienstand findet sich bei Larivee (37).

In Tabelle 3 sind die Eigenschaften der drei Kaliumbinder dargestellt. Die Ergebnisse der relevanten klinischen Studien zur Wirksamkeit dieser Arzneimittel sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 3: Kaliumbinder (modifiziert nach (37))

Arzneimittel	Polystrol Sulfonate (NaPSS und CaPSS)	Patiomer	Natrium-Zirkonium-Cyclosilicat (ZS-9)
Struktur	Kationentauscherpolymer	Kationentauscherpolymer	Nichtpolymer-Kationenaustauscher mit Mikroporen
Spezifität der Kaliumbindung	bindet K, Ca und Mg	tauscht Ca gegen K, bindet Mg	tauscht K gegen H und Na
Wirkort	Dickdarm	Dickdarm	Gastrointestinaltrakt
Natriumgehalt	100 mg/1 g	–	80 mg/1 g
Wirkbeginn	variabel	4–7 h	1 h
Ausgewählte Nebenwirkungen	Obstipation, Darmnekrosen mit Perforation, Hypomagnesiämie, Hypokaliämie, Hypokalzämie	gastrointestinale Nebenwirkungen, Hypomagnesiämie, Hypokaliämie	gastrointestinale Ereignisse, Ödeme, Hypokaliämie
Interaktionspotenzial	Gabe 3 h vor oder 3 h nach anderer Medikation, nicht gleichzeitig mit Sorbitol	Gabe 3 h vor oder 3 h nach anderer Medikation	Gabe 2 h vor oder nach oraler Medikation mit pH-abhängiger Bioverfügbarkeit
Dosierung ¹	oral: 15 g 1–4 tgl. ² rektal: 30 g 1–2 tgl.	Anfangsdosis: 8,4 g 1x tgl. maximale Dosis: 25,2 g tgl.	Anfangsdosis: 10 g 3 x tgl. Erhaltungsdosis: 5–10 g 1 x tgl. oder 5 g jeden zweiten Tag
Kosten ³	oral: 2,34 – 9,34 € rektal: 4,67 – 9,34 €	Anfangsdosis: 7,85 € maximale Dosis: 12,15 – 23,55 €	Anfangsdosis: 23,40 € Erhaltungsdosis: 8,10 €

Stand Lauer-Taxe: 01.03.2023.

¹ Darstellung einzelner Beispiele mit gängigen Dosierungen für Erwachsene nach Fachinformation; andere Wirkstärken sowie Dosierungen als die dargestellten erhältlich.

² Wegen der besseren Wirksamkeit ist die Einnahme dem Einlauf vorzuziehen. Der Einlauf hat jedoch den Vorteil des schnelleren Wirkeintritts, sodass es sich zu Beginn der Behandlung empfehlen kann, beide Anwendungsarten zu nutzen.

³ Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates ohne Parallel- und Reimporte; Zuzahlung, Apotheken- und Herstellerrabatt nach §§ 130-130a SGB V nicht berücksichtigt.

h: Stunde(n); tgl.: täglich.

34 Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT et al.: Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med* 2015; 372: 222-231.

35 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte – Nr. 1149: Natriumzirkoniumcyclosilicat (Hyperkaliämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4598/2021-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG-Natriumzirkoniumcyclosilicat-D-664.pdf (letzter Zugriff: 13. Januar 2023). Köln, 29. Juni 2021.

36 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Natrium-Zirkonium-Cyclosilicat (Hyperkaliämie): https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5022/2021-09-16_AM-RL-XII_Natrium-Zirkonium-Cyclosilicat-D-664_BAnz.pdf (letzter Zugriff: 13. Januar 2023). Berlin, 16. September 2021.

37 Larivee NL, Michaud JB, More KM et al.: Hyperkalemia: prevalence, predictors and emerging treatments. *Cardiol Ther* 2023; 12: 35-63.

Tabelle 4: Klinische Studien zur Wirksamkeit von Kaliumbindern (modifiziert nach (37))

Studie	Medikament und Dosierung	Studiendesign	Anzahl eingeschlossener Patienten	Studiendauer	Ergebnisse
Natriumpolystyren sulfonat (NPS), Calciumpolystyren sulfonat (CPS)					
Lepage et al. 2015 ¹	NPS 30 g/tgl.	RCT, placebokontrolliert, doppelblind, ein Zentrum	N = 33	im Mittel: 63 Tage	Kaliumsenkung: –1,04 mmol/l gegenüber Placebo
Naykama et al. 2018 ²	CPS 5 g gegen NPS 5 g, 3 x tgl.	randomisiert, offen, Cross-over-Design, ein Zentrum	N = 20	4 Wochen pro Periode	kein signifikanter Unterschied
Nasir et al. 2019 ³	CPS 5 g gegen NPS 5 g, 3 x tgl.	randomisiert, einfach verblindet, ein Zentrum	N = 97	3 Tage	kein signifikanter Unterschied
Wang et al. 2018 ⁴	CPS 5 g 3 x tgl.	randomisiert, placebokontrolliert, Cross-over-Design	N = 58	3 Wochen pro Periode	Hyperkaliämie induzierte EKG-Veränderungen seltener (13,8 % vs. 31,03 %; $p < 0,001$)
Patiromer					
OPAL-HK 2015 ⁵	4,2–8,4 g 2 x tgl.	multizentrisch, Phase 1: einarmig; Phase 2: randomisierter Absetzversuch, RCT, einfach verblindet, placebokontrolliert	Phase 1: n = 243 Phase 2: n = 107	Phase 1: 4 Wochen; Phase 2: 8 Wochen	Phase 1: Kaliumsenkung: –1,01 mmol/l ($p < 0,001$); Phase 2: Kaliumsenkung: –0,72 mmol/l (95 % CI 0,46–0,99; $p < 0,001$)
PEARL-HF 2011 ⁶	15 g 2 x tgl.	RCT, multizentrisch, doppelblind	N = 104	4 Wochen	Kaliumsenkung: –0,45 mmol/l ($p < 0,001$), 50 mg Spironolacton-Gabe möglich bei 91 % der Verumgruppe gegenüber 74 % der Placebogruppe ($p < 0,019$)
AMETHYST-DN 2015 ⁷	4,2–16,8 g 2 x tgl.	randomisiert, zur Dosisfindung, multizentrisch, offen	N = 306	8 Wochen Behandlung, bis zu 44 Wochen Erhaltung	Kaliumsenkung: –0,45 bis –0,97 mmol/l ($p < 0,001$)
AMBER 2019 ⁸	8,4 g 1 x tgl.	RCT, doppelblind, multizentrisch	N = 295	12 Wochen	19,5 % mehr Patienten blieben auf Spironolacton in Woche 12 ($p < 0,0001$)
REDUCE 2019 ⁹	25,2 g 1 x tgl.	RCT, ein Zentrum, einfach verblindet	N = 30	4–6 h	keine signifikante Reduktion nach 6 Stunden
DIAMOND 2022 ¹⁰	Phase 1 und 2: 8,4 g bis zu 3 x tgl.	multizentrisch; Phase 1: offen, Einschlussphase; Phase 2: randomisiert, verblindet, placebokontrolliert, Absetzphase	Phase 1: n = 1195 Phase 2: n = 878	Phase 1: bis zu 12 Wochen; Phase 2: im Median 27 Wochen	Kalium > 5,5 mmol/l und Absetzen oder Dosisreduktion des Mineralkortikoid-rezeptorantagonisten war seltener unter Patiromer (HR: 0,63–0,62; $p = 0,006$)
Natriumzirkoniumcyklosilikat (NZC)					
ZS-002 2015 ¹¹	0,3 g, 3 g oder 10 g 3 x tgl.	RCT, multizentrisch, doppelblind	N = 90	6 Tage	hohe Dosierung (10 g 3 x tgl.): Kaliumsenkung –0,92 bis –1,05 mmol/l ($p < 0,001$)
ZS-003 2015 ¹²	1,25 g, 2,5 g, 5 g oder 10 g 3 x tgl.	Phase 1: multizentrisch, doppelblind, Korrekturphase; Phase 2: RCT, doppelblind, Erhaltungsphase	Phase 1: n = 753 Phase 2: n = 543	Phase 1: 48 h; Phase 2: 12 Tage	Phase 1: Kaliumsenkung um 30 % gegenüber 0,09 % unter Placebo ($p < 0,001$); Phase 2: 5 g und 10 g: mittlerer Kaliumspiegel 4,62 mmol/l und 4,60 mmol/l gegenüber 5,11 mmol/l und 5,11 mmol/l unter Placebo ($p < 0,001$ für beide Dosierungen)

Tabelle 4: Klinische Studien zur Wirksamkeit von Kaliumbindern (modifiziert nach (37)) (Fortsetzung)

Studie	Medikament und Dosierung	Studiendesign	Anzahl eingeschlossener Patienten	Studiendauer	Ergebnisse
HARMONIZE 2014 ¹³	Phase 1: 10 g 3 x tgl. Phase 2: 5 g, 10 g oder 15 g 3 x tgl.	Phase 1: multizentrisch, offen, Korrekturphase; Phase 2: RCT, multizentrisch, doppelblind, Korrekturphase	Phase 1: n = 251 Phase 2: n = 237	Phase 1: 48 h; Phase 2: 28 Tage	Phase 1: Kaliumsenkung -1,1 mmol/l (p < 0,001); Phase 2: normale Kaliumspiegel für 80 % der Patienten unter 5 g (p = 0,01), für 90 % der Patienten unter 10 g (p = 0,002) und 94 % der Patienten unter 15 g (p < 0,001) gegenüber 46 % unter
HARMONIZE-OLE 2019 ¹⁴	10 g 1–2 tgl.	multizentrisch, offen, einarmige Erhaltungsphase	N = 121	> 11 Monate	Kaliumspiegel < 5,5 mmol/l bei allen Teilnehmern
ZS-005 2019 ¹⁵	Phase 1: 10 g 3 x tgl.; Phase 2: 5–10 g 1 x tgl. (mittlere Dosis 7,5 g 1 x tgl.)	Phase 1: multizentrisch, offene Korrekturphase; Phase 2: multizentrisch, offen, Erhaltungsphase	Phase 1: n = 751 Phase 2: n = 746	Phase 1: 24–72 h; Phase 2: bis zu 12 Monate	Phase 1: 78 % erreichten normale Kaliumspiegel; Phase 2: 74 % behielten ihre Dosis des RAS-Inhibitors
Kashihara et al. 2020 ¹⁶	5 g oder 10 g 3 x tgl.	RCT, doppelblind, multizentrisch	N = 103	48 h	Normokaliämie in 85,3 und 91,7 % unter 5 bzw. 10 g gegenüber 15,2 % unter Placebo (p < 0,0001)
Kashihara et al. 2021 ¹⁷	Phase 1: 10 g 3 x tgl.; Phase 2: 2,5 g, 5 g, 10 g oder 15g tgl.	multizentrisch, offen einarmig, Korrektur- und Erhaltungsphase	N = 150	Phase 1: 1–3 Tage; Phase 2: 1 Jahr	99 % der Patienten in der Korrekturphase erreichten eine Normokaliämie nach 72 h, ≥ 65,5 % der Patienten mit Normokaliämie in der Erhaltungsphase
DIALYZE 2019 ¹⁸	5–15 g tgl.	RCT, multizentrisch, doppelblind	N = 196; Dialysepatienten	8 Wochen	Anteil der Patienten mit Notfalltherapie wegen Hyperkaliämie in beiden Gruppen gleich (41,2 %) mit Kaliumspiegeln zwischen 4–5 mmol/l (prädiagnostisch langes Intervall) gegenüber 1 % unter Placebo (p < 0,001)
ENERGIZE 2020 ¹⁹	10 g bis zu 3 x tgl.	RCT, multizentrisch, doppelblind	N = 706	10 h	keine signifikante Reduktion des Kalium nach 10 h

CI: Konfidenzintervall; h: Stunde(n); RCT: randomized controlled trial; tgl.: täglich.

¹ Lepage L, Dufour AC, Doiron J et al. Randomized clinical trial of sodium polystyrene sulfonate for the treatment of mild hyperkalemia in CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(12):2136–42.

² Nakayama Y, Ueda K, Yamagishi SI et al. Compared effects of calcium and sodium polystyrene sulfonate on mineral and bone metabolism and volume overload in pre-dialysis patients with hyperkalemia. Clin Exp Nephrol. 2018;22(1):35–44.

³ Nasir K, Ahmad A. Treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease: a comparison of calcium polystyrene sulphonate and sodium polystyrene sulphonate. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2014;26(4):455–8.

⁴ Wang J, Lv MM, Zach O, et al. Calcium-polystyrene sulfonate decreases inter-dialytic hyperkalemia in patients undergoing maintenance hemodialysis: a prospective, randomized, crossover study. Ther Apher Dial. 2018;22(6):609–16.

⁵ Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. N Engl J Med. 2015;372(3):211–21

⁶ Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA et al. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. Eur Heart J. 2011;32(7):820–8.

⁷ Bakris GL, Pitt B, Weir MR et al. Effect of patiromer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: the AMETHYST-DN randomized clinical trial. JAMA. 2015;314(2):151–61.

⁸ Agarwal R, Rossignol P, Romero A et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394(10208):1540–50.

⁹ Rafique Z, Liu M, Staggers KA, Minard CG, Peacock WF. Patiromer for treatment of hyperkalemia in the emergency department: a pilot study. Acad Emerg Med. 2020;27(1):54–60.

¹⁰ Butler J, Anker SD, Lund LH et al. Patiromer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial. Eur Heart J. 2022.

¹¹ Ash SR, Singh B, Lavin PT, Stavros F, Rasmussen HS. A phase 2 study on the treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease suggests that the selective potassium trap, ZS-9, is safe and efficient. Kidney Int. 2015;88(2):404–11

¹² Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. N Engl J Med. 2015;372(3):222–31.

¹³ Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P et al. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. JAMA. 2014;312(21):2223–33.

¹⁴ Roger SD, Spinowitz BS, Lerma EV et al. Efficacy and safety of sodium zirconium cyclosilicate for treatment of hyperkalemia: an 11-month open-label extension of HARMONIZE. Am J Nephrol. 2019;50(6):473–80.

¹⁵ Spinowitz BS, Fishbane S, Pergola PE et al. Sodium zirconium cyclosilicate among individuals with hyperkalemia: a 12-month phase 3 study. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14(6):798–809.

¹⁶ Kashihara N, Nishio T, Osonoi T et al. Correction of serum potassium with sodium zirconium cyclosilicate in Japanese patients with hyperkalemia: a randomized, dose-response, phase 2/3 study. Clin Exp Nephrol. 2020;24(12):1144–53.

¹⁷ Kashihara N, Yamasaki Y, Osonoi T et al. A phase 3 multicenter open-label maintenance study to investigate the long-term safety of sodium zirconium cyclosilicate in Japanese subjects with hyperkalemia. Clin Exp Nephrol. 2021;25(2):140–9.

¹⁸ Fishbane S, Ford M, Fukagawa M et al. A phase 3b, randomized, double-blind, placebo-controlled study of sodium zirconium cyclosilicate for reducing the incidence of pre-dialysis hyperkalemia. J Am Soc Nephrol. 2019;30(9):1723–33.

¹⁹ Peacock WF, Rafique Z, Vishnevskiy K et al. Emergency potassium normalization treatment including sodium zirconium cyclosilicate: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study (ENERGIZE). Acad Emerg Med. 2020;27(6): 475–86.

Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei Hyperkaliämie Chronische Nierenerkrankung und Hämodialyse

Die Niere ist eines der wichtigsten Organe für die Kalium-Homöostase. Nimmt ihre Funktion ab, so ist die Ausscheidung von Kalium eingeschränkt. Demnach sind Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) eine der wichtigsten Untergruppen bezüglich der Hyperkaliämie. Obwohl die Kaliumelimination über den Dickdarm kompensatorisch bis auf das Dreifache gesteigert werden kann (5), ist ein erhöhter Kaliumspiegel eine der häufigsten Komplikationen der chronischen Nierenerkrankung. Etwa zwei Millionen Patienten im Erwachsenenalter leiden in Deutschland unter einer eingeschränkten Nierenfunktion ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min}$) (38). Jedoch nimmt die Nierenfunktion mit dem Alter stetig ab und insbesondere in der Gruppe > 80 Jahre ist die höchste Prävalenz zu erwarten. Auf Grund des hohen Anteils an der Bevölkerung ist diese Patientengruppe hochrelevant. Die Prävalenz von Hämodialyse beziehungsweise Peritonealdialyse liegt mit ungefähr 80.000 bei ca. 0,1 % der deutschen Bevölkerung (39). Doch nicht nur die eingeschränkte Nierenfunktion allein ist verantwortlich für die erhöhte Gefahr einer Hyperkaliämie. Insbesondere die in dieser Subgruppe häufigen Medikamente wie ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten und Aldosteronantagonisten erhöhen in Kombination mit eingeschränkter Nierenfunktion die Wahrscheinlichkeit eines erhöhten Kaliumspiegels (11). Sie müssen oft dosisreduziert werden. Aldosteronantagonisten sind sogar nur bis zu einer GFR von $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zugelassen.

Doch inwiefern ist der erhöhte Kaliumspiegel für dieses Patientenkollektiv klinisch relevant? Eine amerikanische Studie von Nakhoul et al. mit 36.359 Patienten mit einer GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zeigte eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit einem Kaliumspiegel $> 5,5 \text{ mmol/l}$ (18). Für Hämodialysepatienten ist schon in mehreren Studien bewiesen, dass Hyperkaliämie ($> 5,6$, $> 5,7$ und $> 6,0 \text{ mmol/l}$) ein Mortalitätsfaktor ist (40;41;16). In einer größeren Studie mit 245.808 Patienten von Einhorn et al. wurde die 1-Tages-Mortalität bei Hyperkaliämie sowohl bei Patienten mit normaler Nierenfunktion als auch mit Niereninsuffizienz untersucht (11). Es zeigte sich, dass Patienten mit einer normalen Nierenfunktion die stärkste Assoziation von Hyperkaliämie und Mortalität hatten (Odds Ratio [OR] 10,32 für Kalium $5,5\text{--}5,9 \text{ mmol/l}$ und OR 31,64 für $> 6,0 \text{ mmol/l}$). Die Odds Ratio sank mit steigendem CKD-Stadium. Im Stadium 5 lag die Odds Ratio nur noch bei 2,31 für einen Kaliumbereich von $5,5\text{--}5,9 \text{ mmol/l}$ und 8,02 für $> 6,0 \text{ mmol/l}$. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei An et al. (12) für Patienten mit schwerer Hyperkaliämie $> 6,5 \text{ mmol/l}$. Die Odds Ratios zeigten sich wie folgt: CKD-Stadium 2: OR 0,52; CKD-Stadium 3: OR 0,31; CKD-Stadium 4: OR 0,13 und CKD-Stadium 5: OR 0,17. Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz scheinen in diesem Zusammenhang also weniger vulnerabel als das nierengesunde Patientenkollektiv zu sein. Eigentlich müssten Patienten mit CKD jedoch besonders vulnerabel für die toxischen (insbesondere proarrhythmogenen) Effekte der Hyperkaliämie sein, da sie vermehrt an Herzinsuffizienz, Hypokalzämie, Linksherzhypertrophie und metabolischer Azidose leiden. Bisher sind uns keine Studien bekannt, welche die protektiven Effekte der chronischen Nierenerkrankung für die Folgen der Hyperkaliämie erklären.

38 Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C et al.: The prevalence of renal failure – results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008–2011 (DEGS1). Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 85–91.

39 Medical Netcare GmbH: Jahresbericht Datenanalyse Dialyse für den Gemeinsamen Bundesausschuss, Berichtsjahr 2013: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3758/2014-07-17_QSD-RL_Jahresbericht_2013_Bericht.pdf (letzter Zugriff: 13. Januar 2023). Münster, 28. März 2014.

40 Kovesdy CP, Regidor DL, Methrotra R et al.: Serum and dialysate potassium concentrations and survival in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 999–1007.

41 Yusuf AA, Hu Y, Singh B et al.: Serum potassium levels and mortality in hemodialysis patients: A Retrospective Cohort study. Am J Nephrol 2016; 44: 179–186.

Herzinsuffizienz

Patienten mit Herzinsuffizienz zeigen generell ein erhöhtes Risiko für Arrhythmien, welches diese Gruppe besonders vulnerabel gegenüber Elektrolytstörungen, insbesondere Hyperkaliämie macht (42). Gleichzeitig findet sich eine hohe Koinzidenz von Herzinsuffizienz und chronischer Nierenerkrankung. In beiden Patientengruppen werden standardmäßig ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten und Aldosteronantagonisten eingesetzt. Zusammen potenzieren diese das Risiko einer Hyperkaliämie. Bei Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion konnte ein besseres Outcome mit höheren Dosen dieser Medikamente beobachtet werden (42). Insgesamt überwiegt bisher jedoch das Risiko der Hyperkaliämie in diesem vulnerablen Kollektiv, sodass bisher oft die Dosis reduziert werden muss. Pathophysiologisch liegt bei der Herzinsuffizienz oft ein Hyperaldosteronismus vor. Der Perfusionsdruck der Niere fällt und es kommt zur reflektorischen Sekretion von Renin in den juxtaglomerulären Zellen. Angiotensinogen wird über eine Zwischenstufe mit Hilfe vom Angiotensin Converting Enzyme (ACE) zum Angiotensin II gespalten. Es folgt eine Stimulation der Aldosteronsekretion, Vasokonstriktion, Salz- und Wasser-Retention, sowie eine gesteigerte Kaliumsekretion im Sammelrohr (10). Wird dieser Prozess unterbrochen, zum Beispiel von ACE-Hemmern, AT1-Antagonisten und Aldosteronantagonisten, steigt die Gefahr von Hyperkaliämien. Insbesondere ist dies der Fall, wenn ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten mit Aldosteronantagonisten kombiniert werden. Die Kombination von ACE-Hemmern und AT1-Antagonisten ist aus diesem Grunde kontraindiziert.

In der RALES-Studie (Randomized Aldactone Evaluation Study) konnte ein Überlebensvorteil von herzinsuffizienten Patienten unter Therapie mit Spironolacton gezeigt werden ($p < 0,0001$). Dieser war unabhängig vom Kaliumspiegel (43). Die Mortalität der Patienten in der Spironolacton-Gruppe war jedoch erhöht, wenn das Serumkalium $> 5,5$ mmol/l war. Auch hier zeigte sich die weiter oben beschriebene U-Kurve im Vergleich von Kaliumhöhe und Mortalität. Nach Veröffentlichung dieser Studie wurde mehr Spironolacton in der Herzinsuffizienztherapie eingesetzt. Gleichzeitig wurden jedoch mehr Hyperkaliämie-assoziierte Hospitalisationen und Tode bei Herzinsuffizienzpatienten verzeichnet (20). Dies zeigt, dass trotz möglichem Überlebensvorteil in der Behandlung der Grunderkrankung nicht uneingeschränkt RAASi eingesetzt werden dürfen. Bei Verordnung dieser Medikamente ist also die engmaschige Kaliumkontrolle durch den verordnenden Arzt wichtig. Insbesondere auf Grund der hohen Koinzidenz mit der CKD, welche in der ADHERE-Studie (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) bei mehr als 60 % lag (44).

Patiomer und Herzinsuffizienz

In der Subgruppenanalyse der OPAL-HK-Studie von 102 (42 %) herzinsuffizienten Patienten zeigten sich in Phase 1 fast identische Ergebnisse zum Gesamtkollektiv (Kaliumreduktion um $-1,06$). In Phase 2 zeigte sich eine Wiederkehr der Hyperkaliämie bei 52 % der Placebogruppe und 8 % der Behandlungsgruppe (45).

In der PEARL-HF-Studie (Evaluation of Patiomer in Heart Failure Patients) wurden 105 Patienten mit Herzinsuffizienz und neuer Spironolacton-Therapie über vier Wochen untersucht. Es wurde randomisiert zwischen Therapie mit 30 g Patiomer pro Tag und Placebo. Der primäre Endpunkt war wieder die mittlere Veränderung des Kaliumspiegels

42 Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K et al.: HEAAL Investigators. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 374: 1840-1848.

43 Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al.: Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.

44 Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL et al.: ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005; 149: 209-216.

45 Pitt B, Bakris GL, Bushinsky DA et al.: Effect of patiomer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease on RAAS inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 1057-1065.

46 Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA et al.: Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF trial). *Eur Heart J* 2011; 32: 820-888.

nach vier Wochen. In der Behandlungsgruppe normalisierte sich das Kalium bei 24 % vs. 7 % in der Placebogruppe ($p = 0,015$). Mehr Patienten in der Behandlungsgruppe erreichten die Maximaldosis von 50 mg Spironolacton pro Tag als in der Placebogruppe (91 % vs. 74 %; $p = 0,019$). 6 % der Behandlungsgruppe hatten eine Hypokaliämie $< 3,5$ mmol/l vs. 0 % in der Placebogruppe (46).

Diabetes mellitus

Die Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 1 und 2 lag 2010 bei ca. 9,9 % (47). Der Anteil von Diabetikern mit fallender GFR ist steigend (10). Diabetes und CKD stehen, zum Beispiel im Krankheitsbild der diabetischen Nephropathie, in Wechselwirkung. Es stellt sich also die Frage, ob Diabetiker auch eine besondere Patientengruppe bezüglich Hyperkaliämien darstellen. In einer Studie mit 245.808 Patienten von Einhorn et al. war die Odds Ratio für eine Hyperkaliämie ($> 5,5$ mmol/l) bei Diabetikern bei 1,51 (95 % CI 1,47–155) (11). Eine kleinere Studie aus Griechenland ordnete 180 niereninsuffizienten (Stadium 2–4) Patienten mit Typ-2-Diabetes 180 äquivalente Nicht-Diabetiker zu. Insgesamt zeigte sich eine 25 % höhere Inzidenz von Hyperkaliämien bei Diabetikern (27,2 % vs. 20 %), welche jedoch nicht statistisch signifikant war. Lediglich im CKD-Stadium 3 zeigten sich signifikante Unterschiede: 28,6 % Hyperkaliämien bei Diabetikern und 17,5 % bei Nicht-Diabetikern ($p = 0,036$) (48). Die Einnahme von ACE-Hemmern, AT1-Antagonisten, Aldosteronantagonisten und Schleifendiuretika war in beiden Gruppen gleich. Lediglich Beta-blocker wurden mehr bei Diabetikern und Thiazide signifikant weniger bei Nicht-Diabetikern verschrieben. Signifikante Faktoren für die Entwicklung einer Hyperkaliämie waren das steigende CKD-Stadium, die Einnahme von ACE-Hemmern (OR 2,228; 95 % CI 1,254–3,958) und das Rauchen (OR 2,254; 95 % CI 1,218–4,171), nicht jedoch die Einnahme von AT1-Antagonisten. Pathophysiologisch liegt ein Insulinmangel beziehungsweise eine periphere Insulinresistenz vor. Da Insulin den Kaliumspiegel durch Verschiebung nach intrazellulär senkt, ist in diesem Fall mehr extrazelluläres Kalium vorhanden. Des Weiteren liegt oft ein hyporeninämischer Hypoaldosteronismus vor, bedingt durch Natrium- und Flüssigkeitsretention, welche zu verringerter Aldosteronwirkung im distalen Nephron und damit reduzierter Kaliumexkretion führt (49).

Kritisch kranke Patienten

In einer koreanischen retrospektiven Analyse von An et al. von 923 hospitalisierten Patienten mit Hyperkaliämie $> 6,5$ mmol/l zeigte sich eine Rate von 13,7 % Arrhythmien und 20,3 % Herzstillständen (Diagnose der Hyperkaliämie beim Herzstillstand) (12). Die Verstorbenen hatten erhöhte Komorbiditäten: Multiorganversagen (OR 7,64; 95 % CI 4–14,57), Aufenthalt auf der Intensivstation (OR 3,62; 95 % CI 1,79–7,32), Malignität (OR 2,88; 95 % CI 1,68–4,96), akutes Nierenversagen (OR 2,17; 95 % CI 1,27–3,71) und einen erhöhten Kaliumanstieg im Vergleich zu den Überlebenden. In einer retrospektiven amerikanischen Studie von McMahon et al. mit 39.705 Patienten zeigte sich Hyperkaliämie ebenfalls als ein unabhängiger Mortalitätsfaktor für Patienten auf Intensivstation (13). Kritisch kranke Patienten scheinen besonders vulnerabel für die Auswirkungen einer Hyperkaliämie zu sein und sollten als Subgruppe besonders streng behandelt werden, um die Mortalität zu senken.

47 Tamayo T, Brinks R, Hoyer A et al.: The prevalence and incidence of diabetes in Germany - an analysis of statutory health insurance data on 65 million individuals from the years 2009 and 2010. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 177-182.

48 Loutradis C, Tolika P, Skodra A et al.: Prevalence of hyperkalemia in diabetic and non-diabetic patients with chronic kidney disease: a nested case – control study. *Am J Nephrol* 2015; 42: 351-360.

49 Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M: Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World J Clin Cases* 2014; 2: 488-496.

Afroamerikanische Patienten

In einer amerikanischen Studie mit 1227 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung Stadium 1–4 (86 % im Stadium 3–4) wurden prädialytische Mortalität sowie eGFR in Korrelation mit dem Kaliumspiegel analysiert (22). 933 Patienten waren kaukasisch und 294 afroamerikanischer Herkunft. Patienten mit höherem Baselinekalium hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit kaukasischer Herkunft und Diabetiker ($p < 0,01$) zu sein. Ein erniedrigtes Serumkalium war signifikant ($p < 0,05$) mit afroamerikanischer Herkunft assoziiert.

Im afroamerikanischen Kollektiv war die Hypokaliämie jedoch ein stärkerer Mortalitätsfaktor als bei den kaukasischen Patienten. Im Gegenzug wurde Hyperkaliämie besser vertragen, sodass keine signifikante Assoziation zwischen hohem Kalium und Mortalität gefunden werden konnte (selbst im direkten Vergleich mit einem äquivalenten kaukasischen Kollektiv). Physiologisch zeigen afroamerikanische Patienten eine geringere Kaliumausscheidung im Urin. Eine Studie führte dies auf eine reduzierte Kaliummenge in der Diät zurück (50). In einer anderen Studie, in der die Patienten identische Nahrungsmittel zu sich nahmen, konnte dies als Erklärung jedoch widerlegt werden (51). Eventuell haben Patienten afroamerikanischer Herkunft bisher nicht bekannte geeignetere Mechanismen, um mit Hyperkaliämien umzugehen. In diesem Patientenkollektiv ist also ein liberalerer Umgang mit kaliumerhöhenden Medikamenten möglich. Im Gegenzug ist jedoch bei kaliumsenkenden Maßnahmen besondere Vorsicht geboten, um die erhöhte Mortalität in der Hypokaliämie zu vermeiden.

Hypokaliämie (1 mmol/l unterhalb der Norm) steigert minimal die CKD-Progression ($-0,13 \text{ ml/min/1.73 m}^2/\text{Jahr}$ (95 % CI $-0,20$ bis $-0,07$), $p < 0,001$). Die Hyperkaliämie hatte keinen Einfluss auf die Nierenfunktionsverschlechterung. Auch wenn der Einfluss auf den Progress gering ist, sollte bei der Therapie der Hyperkaliämie Vorsicht geboten sein, um keine iatrogenen Hypokaliämien zu erzeugen (22).

Fazit für die Praxis

Hyperkaliämie ist eine potenziell lebensbedrohliche Elektrolytstörung, von der insbesondere Patienten mit chronischer Nierenerkrankung betroffen sind. Die Behandlung mit ACE-Hemmern oder AT1-Antagonisten, insbesondere in Kombination mit Aldosteronantagonisten und anderen Arzneimitteln, welche die Kaliumausscheidung hemmen, sind zusätzliche prädisponierende Faktoren, wie auch Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus. Je nach Begleiterkrankungen, Schnelligkeit des Auftretens und Höhe ist das Serumkalium klinisch unterschiedlich relevant. EKG-Veränderungen sind sehr variabel und können auch schon bei relativ niedrigen Kaliumwerten auftreten oder auch bei hohen Spiegel fehlen. In den englischen Leitlinien zur Hyperkaliämie wird ein 5-Stufen-Algorithmus zur Therapie vorgeschlagen, der aus Stabilisierung des Herzens, Kaliumshift in die Zellen, Entfernung von überschüssigem Kalium aus dem Körper, Monitoring von Kalium und Glukose und Prävention von weiteren Hyperkaliämien besteht.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

50 Langford HG, Cushman WC, Nsu H: Chronic effect of KCl on black-white differences in plasma renin activity, aldosterone, and urinary electrolytes. *Am J Hypertens* 1991; 4: 399-403.

51 Luft FC, Rankin LJ, Bloch R et al: Cardiovascular and humoral responses to extremes of sodium intake in normal black and white men. *Circulation* 1979; 60: 697-706.

Diskussion zu den aktualisierten USPSTF-Empfehlungen 2022 zur Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen mit Statinen

Aktualisierte Empfehlungen der U.S. Preventive Services Task Force

Im August 2022 wurden die aktualisierten Empfehlungen der United States Preventive Services Task Force (USPSTF) zur Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen mit Statinen in JAMA veröffentlicht (1). Bei der systematischen Literatursuche wurden drei weitere randomisierte Studien gefunden, die die Gabe von Statinen in der Primärprävention vs. Placebo oder kein Statin untersuchten. Diese wurden der vorausgegangenen Suche von 2016 hinzugefügt (vorher 19, jetzt 22 randomisierte kontrollierte Studien (RCT), Anzahl der Studienteilnehmer vorher 71.344, jetzt 90.624). Interessanterweise gingen dabei die Effekte für die untersuchten Endpunkte leicht zurück (Tabelle 1).

Freitag, M.

Literatur

- 1 US Preventive Services Task Force: Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA 2022; 328: 746-753.

Tabelle 1: Klinische Endpunkte, die in den systematischen Reviews für die USPSTF untersucht wurden

USPSTF-Review	Anzahl RCT/Anzahl der Teilnehmer	Relatives Risiko, gepoolt			
		Gesamt mortalität	Kardiovaskuläre Mortalität	Myokardinfarkt	Schlaganfall
2016	19/71.344	0,86 (0,80–0,93)	0,82 (0,71–0,94)	0,64 (0,57–0,71)	0,71 (0,62–0,82)
2022	22/90.624	0,92 (0,87–0,98)	0,91 (0,81–1,02)	0,67 (0,60–0,75)	0,78 (0,68–0,90)

Die drei Empfehlungen aus dem Jahr 2016 wurden in den aktuellen Empfehlungen 2022 bestätigt. Bei 40- bis 75-jährigen Erwachsenen, die keine bekannte kardiovaskuläre Erkrankung, aber mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor haben (Dyslipidämie, Diabetes, Hypertonie oder Rauchen), wird bei einem geschätzten 10-Jahres-Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis von $\geq 10\%$ ein moderater Nettonutzen angenommen. Bei einem Risiko von 7,5 bis weniger als 10 % gehen die Empfehlungen von einem geringen Nettonutzen aus. Bei letzterem sollte man es von der Patientenpräferenz abhängig machen, ob die Behandlung mit einem Statin begonnen wird oder nicht. Für Erwachsene ab 76 Jahre ist die Evidenzlage unzureichend, sodass für diese Gruppe keine Aussage getroffen werden kann (Tabelle 2).

Tabelle 2: USPSTF-Empfehlungen 2022

Personengruppe	Risikofaktoren	Kardiovaskuläres Gesamtrisiko für 10 Jahre	Empfehlung	Empfehlungsgrad
Erwachsene, 40–75 Jahre alt, asymptomatisch	ein oder mehrere kardiovaskuläre/r Risikofaktor(en)	$\geq 10\%$	Statin beginnen	B
Erwachsene, 40–75 Jahre alt, asymptomatisch	(Hyperlipidämie, Diabetes, Hypertonie, Rauchen)	7,5 bis < 10 %	Statin diskutieren	C
Erwachsene ab 76 Jahre			unklar	I

Bedeutung des Empfehlungsgrads:
 B: Nutzen wird als moderat eingestuft, keine Sicherheitsbedenken, alle Patienten sollten behandelt werden.
 C: Nutzen wird als gering eingestuft, im Einzelfall kann eine Behandlung sinnvoll sein, aber keine generelle Empfehlung.
 I: Steht für indeterminiert; keine Belege für einen Nutzen.

Die Empfehlungen gelten nicht für Personen, die einen LDL-Cholesterinwert von über 190 mg/dl oder eine bekannte familiäre Hypercholesterinämie haben. Diese gelten als Hochrisikogruppe und sollten daher nach anderen Leitlinien (z. B. ACC/AHA) behandelt werden.

Es gibt nur wenig Evidenz, um unterschiedliche Statindosierungen zu beurteilen. Außerdem gab es keine Studie, die eine Titrierung der Statindosis untersuchte, um bestimmte LDL-Zielwerte zu erreichen. Die USPSTF empfiehlt daher mittlere Statindosierungen, da diese am häufigsten in Studien eingesetzt wurden.

Es gab in 19 RCT und drei Beobachtungsstudien keine Hinweise für erhöhte Risiken für Studienabbrüche durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Myalgien traten unter Placebo ähnlich häufig wie unter Statinen auf. Auch die Häufigkeit von Myopathie, Rhabdomyolyse, Transaminase-Erhöhungen, Malignomen, Diabetes oder kognitiven Einschränkungen war nicht signifikant erhöht.

Stellenwert der Empfehlungen

Die USPSTF-Empfehlungen werden in zwei Editorials diskutiert. Im begleitenden Editorial von Ann Marie Navar und Eric D. Peterson (2) in derselben Ausgabe von JAMA werden die USPSTF-Empfehlungen mit der Leitlinie des American College of Cardiology und der American Heart Association (ACC/AHA) verglichen und diskutiert (3). Beide orientieren sich am 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Die ACC/AHA-Leitlinie empfiehlt eine Statintherapie bereits ab einem 10-Jahres-Risiko von 7,5 % mit einer Klasse I-Empfehlung und einer Klasse-II-Empfehlung bei einem 10-Jahres-Risiko von 5–7,5 %, abhängig von Patientenpräferenz, Risiko und weiteren Faktoren, die das Risiko erhöhen (z. B. metabolisches Syndrom, chronische Nierenerkrankung, positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen). Darüber hinaus empfiehlt die ACC/AHA-Leitlinie Statine allerdings auch für Patienten mit Diabetes mellitus und für Patienten mit einem LDL-Cholesterin > 190 mg/dl (unabhängig vom 10-Jahres-Risiko).

Im Editorial von Navar und Peterson wird argumentiert, dass die Grundlage für das 10-Jahres-Risiko ein Expertenkonsensus und nicht RCT-Evidenz wäre, da diese nicht auf Basis von 10-Jahres-Risiken durchgeführt wurden. Des Weiteren wird argumentiert, dass man den kausalen Zusammenhang zwischen LDL und Progression von Atherosklerose vernachlässigen würde und dass insbesondere jüngere Personen untertherapiert würden, auch wenn das Lebenszeitrisko über mehrere Jahrzehnte entsprechend hoch sei. Die Autoren schlagen daher vor, zunächst den LDL-Wert zu berücksichtigen und dann möglichst ein 30-Jahres-Risiko oder sogar ein Gesamtlebenszeitrisko zu verwenden.

In einem weiteren Editorial, das von Habib, Katz und Redberg im Oktober in JAMA Internal Medicine publiziert wurde, wird ebenfalls auf die USPSTF-Empfehlungen eingegangen (4). Hier wird die Bedeutung der Primärprävention mit Statinen relativiert. Zum einen wird ein systematischer Review diskutiert, der sich auf die Primärprävention bei Patienten mit hohem Risiko beschränkte (5). Dabei wurde interessanterweise kein Nutzen hinsichtlich der Gesamtmortalität gefunden, ebenso kein signifikanter Nutzen hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität. In den zwölf zugrunde liegenden Studien gab es keine statistisch signifikante Heterogenität und der fehlende Nutzen blieb auch in Sensitivitätsanalysen bestehen. Dieses Ergebnis im Zusammenhang mit der Tatsache, dass sich auch im für die

2 Navar AM, Peterson ED. Statin recommendations for primary prevention: more of the same or time for a change? JAMA 2022; 328 (8): 716-718.

3 Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al.: 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2019; 73: 3168-3209.

4 Habib AR, Katz MH, Redberg RF: Statins for primary cardiovascular disease prevention: time to curb our enthusiasm. JAMA Intern Med 2022; 182: 1021-1024.

5 Ray KK, Seshasai SRK, Ergou S et al.: Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. Arch Intern Med 2010; 170: 1024-1031.

aktuellen USPSTF-Empfehlungen durchgeführten Review keine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität zeigte, lässt die Autoren an der Reliabilität der reduzierten Gesamtmortalität zweifeln. Bemerkenswert ist, dass 19 von 22 eingeschlossenen Studien durch pharmazeutische Unternehmer finanziert wurden, so dass auch ein Bias beim Randomisierungsprozess oder bei der Auswertung möglich erscheint. Insgesamt betonen die Autoren die Unsicherheit bei der Risikoschätzung. Hierzu gehören auch die Heterogenität der Einschlusskriterien der in die Reviews eingeschlossenen Studien und die fehlende Datentransparenz bei den Studien, die über die Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborative zusammengeführt werden. Es ist nicht nachvollziehbar, dass im Jahr 2022 diese Daten von den pharmazeutischen Unternehmern zurückgehalten werden.

Außerdem betont das Editorial von Habib et al., dass es wichtig sei, auch die klinische Bedeutung der Ergebnisse den statistisch signifikanten Ergebnissen gegenüberzustellen. Zum einen ist der absolute Nutzen der Statintherapie bei Niedrigrisikogruppen gering, zum anderen wird auch das Risiko durch die „Pooled cohort equations“ (PCE), die auf Studien aus den 70er und 80er Jahren beruhen, tendenziell überschätzt, insbesondere bei sinkender Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen in den letzten Jahren (6-8).

Erfreulich in diesem Zusammenhang, dass bei Verwendung des arriba-Instruments, das in deutschen Hausarztpraxen zur Risikoprädiktion und gemeinsamen Entscheidungsfindung verwendet wird, in einer Validierungsstudie in Mecklenburg-Vorpommern die geschätzten Risiken mit den tatsächlich eingetretenen Ereignissen insgesamt gut übereinstimmten. Bei jüngeren Erwachsenen und bei Frauen wurde das Risiko allerdings ebenfalls überschätzt (9).

Fazit für die Praxis

Die aktualisierten Empfehlungen der U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) zum Einsatz von Statinen in der Primärprävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen empfehlen weiterhin die Betrachtung des Gesamtrisikos, innerhalb der nächsten zehn Jahre ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleben. Die Schwelle wird aber tiefer angesetzt, ab 7,5 % wird bereits von einem kleinen Nettonutzen und ab 10 % von einem mäßigen Nettonutzen ausgegangen. Für Deutschland stellt sich die Frage, ob man im Bereich 10–20 % Gesamtrisiko im Rahmen der gemeinsamen Entscheidungsfindung mit den Patienten nicht auch eine Statintherapie in Erwägung ziehen sollte, insbesondere bei jüngeren Personen mit einer Lebenserwartung von mehreren Jahrzehnten.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

6 DeFilippis AP, Young R, Carrubba CJ et al.: An analysis of calibration and discrimination among multiple cardiovascular risk scores in a modern multiethnic cohort. *Ann Intern Med* 2015; 162: 266-275.

7 Yadlowsky S, Hayward RA, Sussman JB et al.: Clinical implications of revised pooled cohort equations for estimating atherosclerotic cardiovascular disease risk. *Ann Intern Med* 2018; 169: 20-29.

8 Gupta H, Schiros CG, Sharifov OF et al.: Impact of clinical input variable uncertainties on ten-year atherosclerotic cardiovascular disease risk using new pooled cohort equations. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16: 165.

9 Angelow A, Klötzer C, Donner-Banzhoff N et al.: Validation of cardiovascular risk prediction by the arriba instrument – an analysis based on data from the Study of Health in Pomerania. *Dtsch Arztebl Int* 2022; 119: 476-482.

Die Problematik der Off-Label-Anwendung bei Kindern am Beispiel von Fentanyl

Fentanyl im Kindesalter

Kinder und Jugendliche erhalten oft Arzneimittel, die nicht für sie zugelassen sind (Off-Label-Use; Off-Label-Anwendung). Dies stellt nicht nur ein Risiko für die Sicherheit der Arzneimitteltherapie dar, sondern hat auch haftungsrechtliche Konsequenzen. Aber ohne Off-Label-Anwendung würden Kinder und Jugendliche nicht dem Stand der Wissenschaft entsprechend mit Medikamenten behandelt. Oft, aber nicht immer (1), gibt es für die Off-Label-Anwendung hinreichende Evidenz für den Einsatz in bestimmten Indikationen, Altersgruppen oder Dosiseempfehlungen aufgrund pharmakokinetischer Studien und validen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit. Ein Beispiel für eine gute Evidenzlage ist das Opioid Fentanyl. Fentanyl-haltige Arzneimittel sind in Deutschland für Kinder erst ab zwei Jahren zugelassen (2). Dieses Opioid wird aber seit Jahrzehnten bei Früh- und Neugeborenen sowie bei Säuglingen national wie international am häufigsten zur Analgosedierung verwendet (3). Für Früh- und Neugeborene liegen aussagekräftige pharmakokinetische Daten und valide Dosierungsvorschläge vor (4;5), die aber nicht für eine Zulassung verwendet wurden. Fentanyl ist daher ein gutes Beispiel dafür, dass die pharmazeutische Industrie trotz guter Datenlage für eine Zulassung für Säuglinge und Kleinkinder anscheinend keinen Vorteil sieht und keine Bemühungen unternimmt, eine Zulassung zu erwirken. Die Kinder unter zwei Jahren werden aber trotz fehlender Zulassung in großem Stil mit diesem Wirkstoff behandelt.

Evidenz für Fentanyl-Anwendung im Kindesalter

In der außerklinischen Notfallmedizin wird Fentanyl bei schweren akuten Schmerzen gerne über einen nasalen Applikationsweg (transmukosale Anwendung) mit einem für diese spezielle Therapie nicht zugelassenem Applikator (Mucosal Atomization Device – MAD® MAD Nasal™; Fa. Teleflex, USA) verabreicht (6). Damit spart man sich die oft mühsame intravenöse Anlage einer Infusionsnadel. Aus Beobachtungsstudien mit mehreren tausend Kindern gibt es für die intranasale Anwendung von Fentanyl im Notfall umfangreiche Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern (7;8). Auch gibt es gute Übersichtsarbeiten, die diese Notfalltherapie untersucht haben (9-11).

In einer retrospektiven Krankenaktenanalyse über sieben Jahre in einer Notfallambulanz in den USA wurde intranasales Fentanyl in der Indikation akute Schmerzen untersucht (7). Insgesamt wurden 3205 Patienten mit einem mittleren Alter von $13,7 \pm 2,65$ Jahre (Spannbreite 5 bis 18 Jahre) in dieser Studie eingeschlossen. Die intranasal applizierte Dosis von Fentanyl betrug $2\text{--}5 \mu\text{g/kg}$ (max. $200 \mu\text{g}$; mit Fentanyl-Lösung $50 \mu\text{g/ml}$). Die Anfangsdosis betrug $2,62 \pm 0,5 \mu\text{g/kg}$. Absolut wurden $162 \pm 30 \mu\text{g}$ (Spannbreite 102 bis $265 \mu\text{g}$) verabreicht und nur zwei Patienten erhielten mehr als $200 \mu\text{g}$ Fentanyl. In dieser retrospektiven Kohorte traten nur 13 unerwünschte Ereignisse auf, nur drei bei Dosen über $100 \mu\text{g}$. Kein Patient benötigte Naloxon als Antidot oder eine invasive Atemunterstützung.

In einer weiteren Beobachtungsstudie aus einer pädiatrischen Notaufnahme wurden Kleinkinder, die mit intranasalem Fentanyl, auch in Kombination mit Midazolam, behandelt

Rascher, W.

Dicheva-Radev, S.

Literatur

- 1 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: „Aus der UAW-Datenbank“: Intraossäre Gabe von Lidocain zur Schmerztherapie bei pädiatrischen Patienten – eine nicht sachgerechte, potenziell gefährliche Off-Label-Empfehlung. Dtsch Arztebl 2022; 119: A 2157-2158.
- 2 Aktuelle Fachinformationen Fentanyl-haltiger Fertigarzneimittel. Zugriff über: www.fachinfo.de, mit DocCheck-Kennung. Letzter Zugriff: 1. Februar 2023.
- 3 Hünseler C, Roth B: Analgosedierung in der pädiatrischen Intensivmedizin. Intensiv up2date 2009; 5: 229-247.
- 4 Koehntop DE, Rodman JH, Brundage DM et al.: Pharmacokinetics of fentanyl in neonates. Anesth Analg. 1986; 65: 227-232.
- 5 Santeiro ML, Christie J, Stromquist C et al.: Pharmacokinetics of continuous infusion fentanyl in newborns. J Perinatol 1997; 17: 135-139.
- 6 Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V.: Medikamentensicherheit bei Kindernotfällen: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-071L_S2k_Medikamentensicherheit-bei-Kindernotfaellen_2021-03.pdf (letzter Zugriff: 1. Februar 2023). AWMF-Register-Nr.: 027-071; Stand: März 2021.
- 7 Anderson T, Harrell C, Snider M, Kink R: The safety of high-dose intranasal fentanyl in the pediatric emergency department. Pediatr Emerg Care 2022; 38: e447-e450.
- 8 Chang JG, Regen RB, Peravali R et al.: intranasal fentanyl and midazolam use in children 3 years of age and younger in the emergency department. J Emerg Med 2021; 61: 731-739.
- 9 Mudd S: Intranasal fentanyl for pain management in children: a systematic review of the literature. J Pediatr Health Care 2011; 25: 316-322.
- 10 Herd D, Borland M: Intranasal fentanyl paediatric clinical practice guidelines. Emerg Med Australas 2009; 21: 335.
- 11 Hansen MS, Dahl JB: Limited evidence for intranasal fentanyl in the emergency department and the prehospital setting – a systematic review. Dan Med J 2013; 60: A4563.

worden waren, retrospektiv untersucht (8). Insgesamt erhielten 6198 Kinder im Altersmedian 2,2 Jahre (1,5–3 Jahre; Quartile) Fentanyl, Midazolam oder eine Kombination beider Medikamente intranasal appliziert. Davon wurde bei 1762 Kleinkindern nur Fentanyl, bei 1115 nur Midazolam verabreicht, und 3321 Kleinkinder erhielten eine Kombination beider Wirkstoffe. Häufige Indikationen waren Wundversorgung (33,8 %), Inzision und die Anlage einer Drainage (22,2 %). Die Startdosis (Median, Quartile) von Fentanyl betrug 2,7 (2–3) µg/kg und 13,3 % erhielten eine zweite Dosis. Die Startdosis vom Midazolam betrug 0,3 (0,2–0,3) mg/kg und nur bei 3,3 % wurde eine zweite Dosis gegeben. Die Dosierung bei Kindern mit Kombinationstherapie betrug für Fentanyl 2,8 (2,1–3) µg/kg und für Midazolam 0,3 (0,2–0,3) mg/kg. Nur 3,2 % der Kleinkinder benötigten wiederholte Dosen beider Medikamente. Nur 2,9 % (n = 178) erhielten zusätzliche Opiode. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen beobachtet und es war keine Gabe eines Antidots oder eine Atemunterstützung notwendig.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass intravenöses Fentanyl nahezu auf jeder neonatologischen und pädiatrischen Intensivstation, bei vielen Narkosen von Früh- und Neugeborenen und Säuglingen täglich off label in Deutschland eingesetzt wird. Aber auch intranasales Fentanyl wird bei Kindernotfällen häufig als wirksames Schmerzmittel bei Kindern off-label eingesetzt, vornehmlich beim außerklinischen Einsatz durch die Erstversorger. Dazu gibt es diverse Empfehlungen der pädiatrischen Notärzte (6;12;13). Hier wird insbesondere die intranasale Gabe propagiert, für die eine gute Wirksamkeit und Sicherheit belegt ist (7-9;14-16).

Aber nicht nur der Applikationsweg über die Nase, auch der verwendete Nasenapplikator (MAD Nasal™) wird als Medizinprodukt außerhalb der Zulassung verwendet (12;13), da er nur für die Anwendung mit dafür laut Fachinformation indizierten Arzneimitteln zugelassen ist. Zu erwähnen ist, dass die Sektion Pädiatrische Intensiv- und Notfallmedizin der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI e.V.) die intranasale Gabe von Fentanyl wie auch von Esketamin und Midazolam als Standard in der Analgesie von Säuglingen und Kleinkindern in der außerklinischen Notfallversorgung propagiert (12). Dabei weist sie daraufhin, dass Kinder bei Verletzungen deutlich weniger Analgetika erhalten als vergleichbar verletzte Erwachsene.

Fentanyl ist auch ein wichtiger Wirkstoff in der palliativen Versorgung, bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Dafür sind diverse Darreichungsformen verfügbar z. B. intravenös, intraoral, transdermal (17;18). In der Darreichungsform Nasenspray gibt es auch Berichte über die Anwendung bei Atemnot in der palliativen Behandlung (19); zugelassen sind die Fentanyl-haltigen Nasensprays allerdings zur Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Erwachsenen, die bereits eine Opioid-Basistherapie gegen ihre chronischen Tumorschmerzen erhalten.

Einen Überblick über die Zulassung ausgewählter Fentanyl-haltiger Arzneimittel gibt Tabelle 1 (2;20-25).

- 12 Gliwitsky B, Olivieri M, Bathe J et al.: Intranasale Analgesie bei Säuglingen und Kleinkindern. Notfall Rettungsmed 2022; 25, 53-57.
- 13 Hofman F, Heinzel O, ÄLRD Bayern: Pädiatrische Notfallkarte: https://www.aelrd-bayern.de/images/stories/pdf/rda/6.2_Empfehlung_Pädiatrische_Dosierungshilfe.pdf (letzter Zugriff: 1. Februar 2023). Version 07, 2017.
- 14 Williams JM, Schuman S, Regen R et al.: Intranasal fentanyl and midazolam for procedural analgesia and anxiolysis in pediatric urgent care centers. Pediatric Pediatr Emerg Care 2020; 36: e494-e499.
- 15 Hansen MS, Mathiesen O, Trautner S, Dahl JB: Intranasal fentanyl in the treatment of acute pain-a systematic review. Acta Anaesthesiol Scand 2012; 56: 407-419.
- 16 Reynolds SL, Bryant KK, Studnek JR et al.: Randomized controlled feasibility trial of intranasal ketamine compared to intranasal fentanyl for analgesia in children with suspected extremity fractures. Acad Emerg Med 2017; 24: 1430-1440.
- 17 Wiffen PJ, Cooper TE, Anderson AK et al.: Opioids for cancer-related pain in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 7: CD012564.
- 18 Harlos MS, Stenekes S, Lambert D et al.: Intranasal fentanyl in the palliative care of newborns and infants. Journal of pain and symptom management 2013; 46: 265-274.
- 19 Pieper L, Wager J, Zernikow B: Intranasal fentanyl for respiratory distress in children and adolescents with life-limiting conditions. BMC Palliat Care 2018; 17: 106.
- 20 Janssen-Cilag GmbH: Fachinformation Durogesic SMAT® 12 µg/h, 25 µg/h, 50 µg/h, 75 µg/h, 100 µg/h, transdermales Pflaster. Stand: März 2022.
- 21 Teva B.V.: Fachinformation Effentora® Buccaltableten. Stand: September 2022.
- 22 Kyowa Kirin Holdings B.V.: Fachinformation Abstral® 100 µg/200 µg/300 µg/400 µg/600 µg/800 µg Sublingualtableten. Stand: September 2022.
- 23 Takeda Pharma A/S: Fachinformation Instanyl® 50, 100, 200 Mikrogramm/Dosis. Stand: Mai 2021.
- 24 Kyowa Kirin Holdings B.V.: Fachinformation PecFent® 100 / 400 Mikrogramm/Sprühstoß Nasenspray, Lösung. Stand: April 2022.
- 25 Teva GmbH: Fachinformation Actiq® 200/400/600/800/1200/1600 Mikrogramm Lutschtablette. Stand: März 2022.

Tabelle 1: Auswahl Fentanyl-haltiger Arzneimittel (Quellen: aktuelle Fachinformationen, Zugriff über: www.fachinfo.de, Stand: 1. Februar 2023)

Arzneimittel	Dosisstärken	Anwendungsgebiet	Pädiatrische Bevölkerungsgruppen*
Fentanyl B. Braun® 0,1 mg Injektionslösung	1 ml Injektionslösung enthält 78,5 µg Fentanylcitrat, entsprechend 50 µg Fentanyl.	Neuroleptanalgesie und Neuroleptanästhesie; als analgetische Komponente bei Anästhesien mit endotrachealer Intubation und Beatmung; zur Schmerzbehandlung in der Intensivmedizin bei Patienten mit Beatmung.	Kinder ab 2 Jahre, Jugendliche und Erwachsene. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fentanyl bei Kindern unter 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.
Durogesic SMAT® transdermales Pflaster	12 µg/h, 25 µg/h, 50 µg/h, 75 µg/h, 100 µg/h transdermales Pflaster	Behandlung starker chronischer Schmerzen, die eine kontinuierliche Langzeitanwendung von Opioiden erfordern.	Langzeitbehandlung starker chronischer Schmerzen bei Kindern ab 2 Jahren, die bereits eine Opioidtherapie erhalten; darf bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen sind.
Effentora® Buccaltableten**	100 µg, 200 µg, 400 µg, 800 µg	Behandlung von Durchbruchschmerzen bei erwachsenen Krebspatienten, die bereits eine Opioid-Basistherapie gegen ihre chronischen Tumorschmerzen erhalten.	Die Sicherheit und Wirksamkeit ist bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.
Abstral® Sublingualtableten**	100 µg, 200 µg, 300 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg Sublingualtableten	Behandlung von Durchbruchschmerzen bei erwachsenen Patienten, deren chronische Tumorschmerzen bereits mit Opioiden behandelt werden.	Das Arzneimittel darf bei Patienten unter 18 Jahren aufgrund fehlender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht verwendet werden.
Instanyl® Nasenspray**	50 µg, 100 µg, 200 µg / Dosis Nasenspray	Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Erwachsenen, die bereits eine Opioid-Basistherapie gegen ihre chronischen Tumorschmerzen erhalten.	Die Sicherheit und Wirksamkeit von Instanyl® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.
PecFent® Nasenspray**	100 µg, 400 µg Nasenspray pro Sprühstoß	Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Erwachsenen, die wegen chronischer Tumorschmerzen bereits eine Erhaltungstherapie mit Opioiden erhalten.	Die Sicherheit und Wirksamkeit von PecFent® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.
Actiq® Lutschtablette**	200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg, 1200 µg, 1600 µg Lutschtableten	Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Patienten, deren chronische Tumorschmerzen bereits mit Opioiden als Basistherapie behandelt werden.	Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren ist nicht erwiesen. Die klinischen Daten zur Anwendung von Actiq® bei Kindern unter Opioid-Basistherapie sind begrenzt. Daher wird Actiq® für die Anwendung bei dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

* Der Begriff „Kinder“ wird in Fachinformationen für unterschiedliche Altersgruppen verwendet. Ferner sind die Altersgruppen in Fachinformationen nicht einheitlich definiert. Ob ein Arzneimittel zur Behandlung einer Altersgruppe ist, wird nicht immer im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformationen explizit genannt. Vielmehr muss berücksichtigt werden, ob Informationen für eine Altersgruppe im Abschnitt „Dosierung und Art der Anwendung“ zu finden sind bzw. ob in den Abschnitten „Gegenanzeigen“ und „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ weitere Angaben bezüglich der Anwendung bei pädiatrischen Patienten zu finden sind.

** Fentanyl-haltige Arzneimittel zur Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Patienten, deren chronische Tumorschmerzen bereits mit Opioiden als Basistherapie behandelt werden, sind u. a. **kontraindiziert** bei Patienten ohne Opioid-Basistherapie, da ein erhöhtes Risiko für eine Atemdepression besteht, sowie bei der Behandlung akuter Schmerzen, welche keine Durchbruchschmerzen darstellen.

Rechtliche Situation der Off-Label-Anwendung

Die intranasale Applikation von Fentanyl bei pädiatrischen Patienten ist derzeit immer eine Off-Label-Anwendung. Auch die Verwendung des Nasenzerstäubers MAD® zur Applikation Fentanyl-haltiger Arzneimittel ist als zulassungsüberschreitend anzusehen. Diese doppelte Anwendung außerhalb der Zulassung erfordert eine besondere Begründung und eine höhere Pflicht des Arztes zur Aufklärung. Die rechtlichen Rahmenbedingungen zur Off-Label-Anwendung wurden in diversen Urteilen deutscher Gerichte festgelegt (26), aber diese sind nicht einfach auf Kinder übertragbar.

Bei den vor deutschen Gerichten verhandelten Streitigkeiten über die Off-Label-Anwendung ging es meistens um Fragen der Refinanzierung der Arzneimittel durch die gesetz-

26 Rascher W, Wimmer S, Neubert A, Kommission für Arzneimittelsicherheit im Kindesalter (KASK): „Off-Label“-Anwendung in der Klinik – Welche Folgen hat ein Urteil des Bundessozialgerichts für die Pädiatrie? Monatsschr Kinderheilkd 2020; 168:628-633.

liche Krankenversicherung (26). Das Bundessozialgericht entschied letztlich, dass bei einer Off-Label-Verschreibung eine schwerwiegende (lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende) Erkrankung behandelt werden muss und für den Patienten keine andere Therapie verfügbar ist und aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) erzielt werden kann (26;27). Dabei erfordert die begründete Aussicht Erkenntnisse in der Qualität einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III (gegenüber Standard oder Placebo) mit belegtem, klinisch relevantem Nutzen bei vertretbaren Risiken und Erkenntnisse, die erwarten lassen, dass das betroffene Arzneimittel für die relevante Indikation zugelassen werden kann. Zudem reichen ausschließlich Fallberichte, Fallserien, kleinere epidemiologische Untersuchungen und Übersichtsarbeiten nicht aus (26).

27 Neelmeier EM: Vorsicht beim Off-Label-Use. Dtsch Arztebl 2018; 115 (43): [2].

Erklärung einiger Begriffe

Off-label-Gebrauch von Arzneimitteln

Unter Off-Label-Use wird der zulassungsüberschreitende Einsatz eines Arzneimittels außerhalb der von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete (Indikationen, Patientengruppen, Applikationsweg, Darreichungsformen, Behandlungsdauer und der vorgeschriebenen Vor- oder Begleittherapie) verstanden. Grundsätzlich ist Ärzten eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln erlaubt. Eine Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ist ein Off-Label-Use jedoch nur in Ausnahmefällen. Denn grundsätzlich kann ein Arzneimittel in Deutschland nur dann zulasten der GKV verordnet werden, wenn es zur Behandlung von Erkrankungen eingesetzt wird, für die ein pharmazeutischer Unternehmer die arzneimittelrechtliche Zulassung bei der zuständigen Behörde erwirkt hat. Weitere Informationen: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/Off-Label-use/>.

Wenn unter bestimmungsgemäßem Gebrauch eines Arzneimittels tödliche oder gesundheitlich erhebliche Schäden entstanden sind, haftet hierfür nach § 84 Abs. 1 Arzneimittelgesetz (AMG) der pharmazeutische Unternehmer. Dies gilt insbesondere auch für bis dato nicht bekannte unerwünschte Ereignisse. Diese Herstellerhaftung entfällt bei Off-Label-Einsatz, sodass der verordnende Arzt in vollem Umfang für eventuelle Schäden haftet. Die ohnehin bestehende Aufklärungspflicht des Arztes über mögliche Nebenwirkungen und Risiken ist somit erweitert.

Unlicensed use von Arzneimitteln

Die Anwendung eines zulassungspflichtigen, jedoch nicht zugelassenen Arzneimittels.

Fachinformation

Zusammenfassung der im Rahmen der Zulassung genehmigten Merkmale eines Arzneimittels (AMG § 11a).

Gebrauchsinformation (Packungsbeilage)

Allgemein verständliche Zusammenfassung der Angaben der Fachinformation für den Patienten (AMG §11).

Diese Voraussetzungen können bei der Off-Label-Anwendung bei Kindern und Jugendlichen in der Regel nicht erfüllt werden. Eine Refinanzierung preiswerter Generika ist in der Kinder- und Jugendmedizin kein relevantes Problem. Kinder bestimmter Altersklassen erhalten meist Dosierungen und Darreichungsformen preiswerter Generika. Deswegen gilt für Kinder und Jugendliche als wichtigste Voraussetzung bei der Off-Label-Anwendung vor allem die bestmögliche Evidenz, wenn keine zugelassenen Arzneimittel für bestimmte Altersgruppen bzw. kindergerechte Darreichungsformen zur Verfügung stehen.

Für die Off-Label-Anwendung sind die Zulassungen von Fentanyl zu beachten (Tabelle 1). Während Fentanyl in der Darreichungsform Injektionslösung (Indikation: Neuroleptanalgesie und Neuroleptanästhesie, analgetische Komponente bei Anästhesien mit endotrachealer Intubation und Beatmung und zur Schmerzbehandlung in der Intensivmedizin bei Patienten mit Beatmung) und als transdermales Pflaster (Indikation: Behandlung starker chronischer Schmerzen, die eine kontinuierliche Langzeitanwendung von Opioiden erfordern) für Kinder ab zwei Jahren zugelassen ist, gibt es für Kinder und Jugendliche für die Darreichungsformen Buccaltablette, Nasenspray, Sublingualtablette und Lutschtablette keine Zulassung in der Indikation Durchbruchsschmerzen bei Tumorthherapie, die schon eine Erhaltungstherapie mit Opioiden erhalten. Bei diesen Präparaten besteht zudem eine Kontraindikation für die Behandlung akuter Schmerzen, welche keine Durchbruchsschmerzen darstellen (Tabelle 1).

Die rechtliche Basis einer Off-Label-Anwendung und damit die Notwendigkeit und das Ausmaß der Aufklärung der Sorgeberechtigten hängt damit nicht nur vom Wirkstoff, sondern auch von der Darreichungsform ab, weil für jedes Fertigarzneimittel eine individuelle Zulassung und eine entsprechende Fachinformation bestehen.

Eine Off-Label-Anwendung ist in der Regel als Heilversuch legitimiert und erfordert hohe Anforderungen an Aufklärung der Sorgeberechtigten mit Darstellung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses. Für den Notfall zur Behandlung akuter Schmerzen, der eine besondere Ausnahmebedingung darstellt, ist der Einsatz von Fentanyl, appliziert per Nasenspray als individuelle Therapieentscheidung in der Nothilfe sicherlich gerechtfertigt, muss aber den Sorgeberechtigten erklärt werden, damit sie verstehen, dass diese therapeutische Maßnahme ihrem Kind die akuten Schmerzen lindert und die in der Notfallsituation schwierige Anlage einer intravenösen Injektionsnadel erspart. Der Einsatz von Darreichungsformen für Erwachsenen mit Durchbruchsschmerzen bei Tumorthherapie wie Buccaltabletten, Lutschtabletten und Sublingualtabletten sind in der Notfallsituation für Kinder keine Alternative. Die transnasal applizierbaren Darreichungsformen wie Instanyl® Nasenspray oder PecFent® Nasenspray sind sehr teuer und finden vermutlich deswegen bei Kindernotfällen keine Anwendung. Aufgrund der Angaben in der Fachinformation (Anwendungsgebiete, Gegenanzeigen) erscheint eine rechtliche Legitimation dieser für die Durchbruchsschmerzen bei Tumorthherapie Erwachsener zugelassenen Präparaten zur Behandlung akuter Schmerzen sehr zweifelhaft und für Kinder fast ausgeschlossen.

Kinderformularium.DE

Eine Off-Label-Anwendung ist sehr vielschichtig (hinsichtlich Indikation des Wirkstoffes, der Dosierung, Behandlungsdauer, Patientengruppe, des Alters des Patienten, und der vorgeschriebenen Vor- oder Begleittherapie) und bei Kindern und Jugendlichen oft anders gelagert als bei Erwachsenen. Deswegen wurde u. a. ein spezielles Arzneimittelinformationssystem für Kinder und Jugendliche entwickelt (www.kinderformularium.de), in dem neben den für Kinder zugelassenen Dosierungen der Wirkstoffe auch evidenzbasierte Dosangaben für eine sinnvolle Off-Label-Anwendung bei Kindern zu finden sind. Die Evidenz ist hinterlegt, damit pädiatrische Patienten dem Stand der Wissenschaft entsprechend sicher und wirksam behandelt werden können.

Zulassung von Arzneimitteln für Kinder

Vor der Zulassung eines Humanarzneimittels muss dessen Sicherheit und Qualität durch umfassende Studien nachgewiesen werden. Derartige Studien wurden früher für das Kindesalter nicht oder nur für wenige Arzneimittel durchgeführt. Das Europäische Parlament und der Rat der Europäischen Union haben daher im Jahr 2006 die Verordnung 1901/2006 über Kinderarzneimittel beschlossen und damit begründet, dass bei Kindern inadäquate Dosierungsempfehlungen das Risiko von Nebenwirkungen, einschließlich solcher mit tödlichem Ausgang, erhöhen oder die Behandlung wegen zu niedriger Dosierung unwirksam sei (28). Seit Juli 2008 muss in der EU für jedes neu zuzulassende Arzneimittel mit dem Zulassungsantrag ein pädiatrisches Prüfkonzept (Paediatric Investigation Plan, PIP) vorgelegt werden, in dem das geplante Entwicklungsprogramm für eine Anwendung an Kindern bzw. Jugendlichen beschrieben wird. Von dieser Verpflichtung gibt es nur wenige Ausnahmen, wie Generika, Biosimilars, Arzneimittel mit mindestens zehnjähriger allgemeiner medizinischer Verwendung in der EU sowie Homöopathika und traditionelle pflanzliche Arzneimittel. Das vom Antragsteller eingereichte Prüfkonzept wird von einem bei der europäischen Arzneimittelagentur eigens eingerichteten wissenschaftlichen Ausschuss, dem Pädiatrieausschuss (Paediatric Committee, PDCO) beurteilt. In bestimmten Fällen kann allerdings eine Zurückstellung oder eine Freistellung von der Pflicht zur Vorlage eines PIP erwirkt werden, z. B. wenn die Erkrankung bei Kindern nicht vorkommt. Für zugelassene, aber noch patentgeschützte Stoffe sind die Kinderdaten nötig, wenn eine Zulassungsänderung beantragt wird. Eine jeweils sechsmonatige Verlängerung des Patentschutzes soll die Forschungsanstrengungen belohnen.

Komplizierter ist es bei nicht mehr patentgeschützten, „alten“ Arzneistoffen. Entwickelt ein pharmazeutischer Unternehmer damit ein spezielles Kinderarzneimittel und beantragt eine Genehmigung für die pädiatrische Verwendung (Paediatric use marketing authorisation (PUMA)), gewährt die Zulassungsbehörde einen zehnjährigen Unterlagenschutz (achtjähriger Unterlagenschutz für die an Kindern erhobenen Daten plus zweijährige Marktexklusivität), der die Marktexklusivität des kindgerechten Präparats sichern soll. Diese Genehmigung kann für alle pädiatrischen Indikationen in allen oder bestimmten Altersgruppen und für die Entwicklung kindgerechter Darreichungsformen erteilt werden. Die Entwicklung für die Anwendung bei Kindern muss dem durch den PDCO gebilligten PIP folgen. Die Entscheidungen der EMA bezüglich des PIP werden transparent auf der EMA-Homepage dargestellt.

Seit 2008 wurden in der EU allerdings gerade mal sechs Arzneimittel mit PUMA zugelassen: Buccolam® (Midazolam), Hemangiol® (Propranololhydrochlorid), Sialanar® (Glycopyrroniumbromid), Alkindi® (Hydrocortison), Slenyto® (Melatonin) und Kigabeq® (Vigabatrin).

Fazit für die Praxis

Für Kinder und Jugendliche benötigte Arzneimittel sind nur teilweise für diese Altersgruppen zugelassen. Somit gibt es für diese Patientengruppe noch immer zu wenige Arzneimittel, deren Sicherheit und Wirksamkeit in klinischen Studien evaluiert wurden. Die europäische Kinderarzneimittelverordnung zeigt zwar bei neu entwickelten Arzneimitteln erste Fortschritte, doch bei der Nachzulassung bekannter Wirkstoffe muss die Maßnahme derzeit

28 Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel: <https://eur-lex.europa.eu/legalcontent/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901&from=DE>. Letzter Zugriff: 1. Februar 2023.

als gescheitert eingestuft werden. Um pädiatrische Patienten entsprechend dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft zu behandeln, werden weiterhin Arzneimittel im Rahmen eines Off-Label-Use eingesetzt werden müssen. Für Fentanyl zeigt sich dabei eine belastbare Evidenzbasis, die die Sicherheit bestätigt. Da Fentanyl-haltige Arzneimittel für bestimmte Altersgruppen bzw. Indikationen keine Zulassung besitzen, sind gegebenenfalls spezielle Aufklärungs- und Dokumentationspflichten zu beachten.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev, Berlin

Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln: Beteiligung der AkdÄ im Jahr 2022

Hintergrund

Mit dem Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) nach § 35a SGB V erhielt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Auftrag, den Zusatznutzen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen im Vergleich zum Therapiestandard zu bewerten. Diese sogenannte „frühe“ Nutzenbewertung verpflichtet den pharmazeutischen Unternehmer (pU) seit dem 1. Januar 2011, unmittelbar nach Markteintritt eines erstattungsfähigen Arzneimittels mit neuem Wirkstoff den Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen (1). Dies gilt auch für neu zugelassene Anwendungsgebiete dieser Arzneimittel.

Bevor der G-BA einen Beschluss fasst, auf dessen Grundlage die Preisverhandlungen zwischen pU und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) stattfinden, wird ein Stellungnahmeverfahren (schriftlich und mündlich) durchgeführt. Damit wird der Preis neu zugelassener Arzneimittel (seit Inkrafttreten des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes im November 2022) nur noch in den ersten sechs Monaten vom pU frei festgesetzt. Danach gilt ein zwischen pU und GKV-SV vereinbarter Erstattungsbetrag, der sich nach dem Ausmaß des Zusatznutzens des neuen Arzneimittels richtet. Ziel des Gesetzes ist, eine zweckmäßige, qualitativ hochwertige und wirtschaftliche Arzneimittelversorgung in Deutschland sicherzustellen.

Über den Ablauf des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung wurde in AVP 1/2016 berichtet (2). Die unterschiedlichen Kategorien bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens eines Arzneimittels nach Nutzenbewertungsverordnung sind in Tabelle 1 dargestellt.

Literatur

1 Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/>. Letzter Zugriff: 10. März 2023.

2 Bickel B: Frühe Nutzenbewertung nach AMNOG und Auswirkungen auf die Vertragsärzte. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2016; 43: 43-47.

Tabelle 1: Unterschiedliche Kategorien nach Nutzenbewertungsverordnung (1)

Ausmaß des Zusatznutzens	Definition
erheblich	Nachhaltige und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere Heilung der Erkrankung, erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.
beträchtlich	Gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.
gering	Gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen.
nicht quantifizierbar	Die wissenschaftliche Datenlage lässt eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht zu.
nicht belegt	Es ist kein Zusatznutzen belegt.
geringerer Nutzen	Der Nutzen des bewerteten Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der ZVT.

ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.

Stellungnahmen der AkdÄ

Die AkdÄ wurde als Sachverständige der medizinischen Wissenschaft und Praxis vom G-BA als stellungnahmeberechtigte Organisation bestimmt (§ 92 Abs. 3a SGB V). Die AkdÄ-Stellungnahmen zu Verfahren der frühen Nutzenbewertung werden auf der Homepage

der AkdÄ veröffentlicht (<https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/index.html>) und im Anschluss an die mündliche Anhörung beim G-BA über den AkdÄ-Newsletter „AkdÄ News“ an die Abonnenten versendet (Anmeldung: [hier](#)). Zu ausgewählten versorgungsrelevanten Wirkstoffen findet sich nach Beschlussfassung durch den G-BA eine Zusammenfassung in AVP in der Rubrik „Neue Arzneimittel: Frühe Nutzenbewertung“ (Archiv: [hier](#)).

Die AkdÄ hat sich im Zeitraum vom 1. Januar 2011 bis zum 31. Dezember 2022* an insgesamt 218 Verfahren beteiligt. Legt man die Gesamtzahl der Verfahren beim G-BA von 863 zugrunde, liegt die durchschnittliche jährliche Beteiligung der AkdÄ bei 25 % (Abbildung 1). In Tabelle 2 ist die Beteiligung der AkdÄ im Jahr 2022 dargestellt. Weitere Informationen zur Beteiligung im Zeitraum 2011–2021 sind verfügbar unter:

https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/2022-1-2/058.pdf.

Bei Betrachtung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, zu denen der G-BA ein Stellungnahmeverfahren bis dato eröffnet hat, steht das Therapiegebiet der onkologischen Erkrankungen mit 40 % an erster Stelle. Die Beteiligungsraten der AkdÄ an den Stellungnahmeverfahren nach Therapiegebieten im Jahr 2022 sind in Abbildung 2 dargestellt.

Empfehlungen der AkdÄ für die Bewertung des Zusatznutzens sind Bestandteil der AkdÄ-Stellungnahmeverfahren und werden in einem Fazit festgehalten. Dabei resümierte die AkdÄ bei 49 % der 218 eingereichten Stellungnahmen den Zusatznutzen als nicht belegt (Abbildung 3), wohingegen der G-BA diese Kategorie bei 45 % der 827 gefassten Entscheidungen beschloss (Abbildung 4). In ihrem Fazit hat die AkdÄ bei 17 % ihrer Stellungnahmen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen empfohlen, der G-BA beschloss bei 19 % der Verfahren einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Abbildungen 3 und 4).

Das Verfahren der frühen Nutzenbewertung hat in den zwölf Jahren seit seiner Einführung eine deutlich bessere Transparenz hinsichtlich der Ergebnisse von klinischen Studien implementiert, auf deren Basis neue Arzneimittel zugelassen wurden, und damit einen enormen Informationsgewinn bedingt, von dem alle im deutschen solidarisch finanzierten Gesundheitswesen profitieren: Patienten, Ärzte, Krankenversicherung (3).

Seit dem 1. Oktober 2020 erhalten Vertragsärzte einen Hinweis in ihrer Verordnungssoftware, wenn für ein Arzneimittel ein Beschluss zur frühen Nutzenbewertung vorliegt. Unter anderem sind dabei Angaben über das Anwendungsgebiet, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens und Ergebnisse der klinisch relevanten Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse) erhältlich. Ein Hyperlink ermöglicht den direkten Zugriff auf den Beschluss auf der Internetseite des G-BA. Zudem sind Recherchen möglich, für welche Arzneimittel ein Beschluss zur frühen Nutzenbewertung vorliegt (4).

*Der zeitliche Rahmen eines Verfahrens der Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V wurde gesetzlich auf sechs Monate pro Arzneimittel festgesetzt. Die Beteiligung der AkdÄ beginnt mit der Veröffentlichung der Bewertung und der Einleitung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens und dauert drei Wochen, nach denen eine Stellungnahme eingereicht wird. In den darauffolgenden neun Wochen findet die mündliche Anhörung beim G-BA, an der die AkdÄ teilnimmt, statt und es erfolgt die Gesamtabwägung auf Grundlage der Dossierbewertung und der Stellungnahmen beim G-BA. Erst danach wird ein Beschluss des G-BA veröffentlicht. Zwischenzeitlich sind aber mehrere weitere Verfahren angelaufen, immer zum 1. und 15. eines Monats. In diesem Beitrag sind alle Verfahren berücksichtigt worden, für die die AkdÄ bis zum 22.12.2022 eine Stellungnahme eingereicht hat und zu denen der G-BA bis zum 16.02.2023 einen Beschluss veröffentlicht hat.

3 Zieschang M, Rosien U: *Arzneimittelinnovationen: Nutzen, Schaden, Profit – Bericht über die Jubiläumsveranstaltung aus Anlass des 50. Jahrgangs DER ARZNEIMITTELBRIEF*. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2017; 44: 45-49.

4 <https://www.kbv.de/html/praxisinformationen.php>. Letzter Zugriff: 10. März 2023.

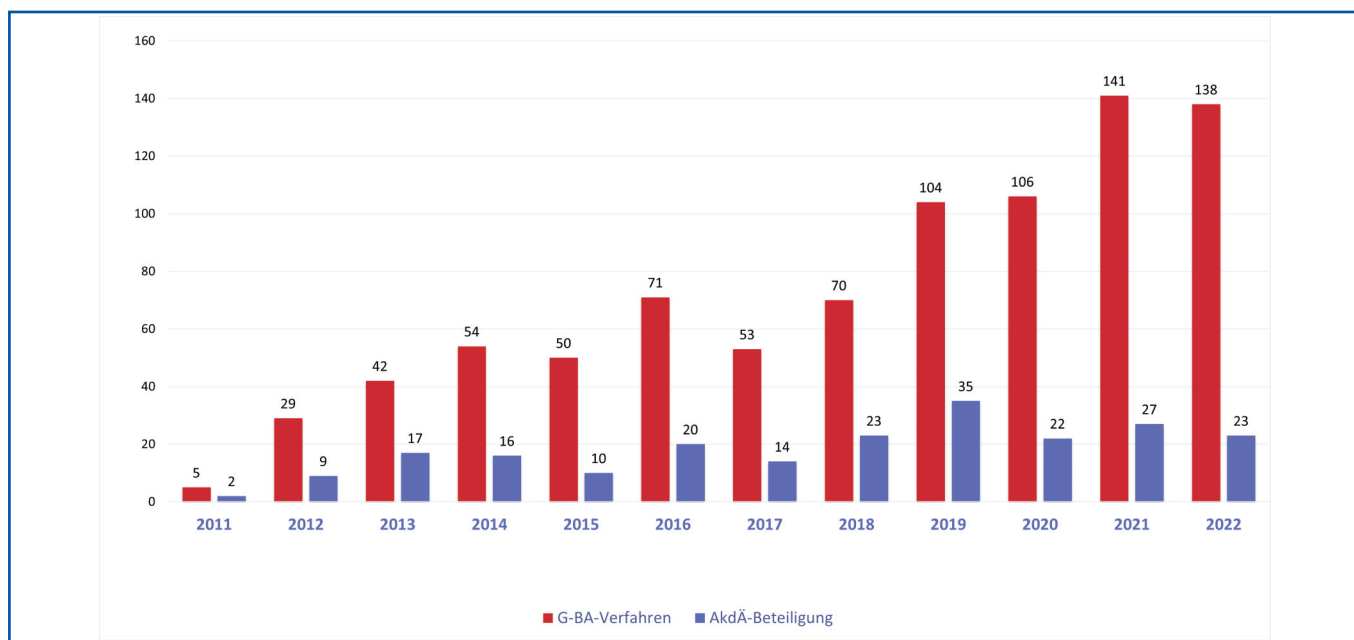


Abbildung 1: Jährliche Beteiligung der AkdÄ an den Verfahren der Nutzenbewertung (Angaben absolut und in %; Zeitraum: 1. Januar 2011 bis 31. Dezember 2022)

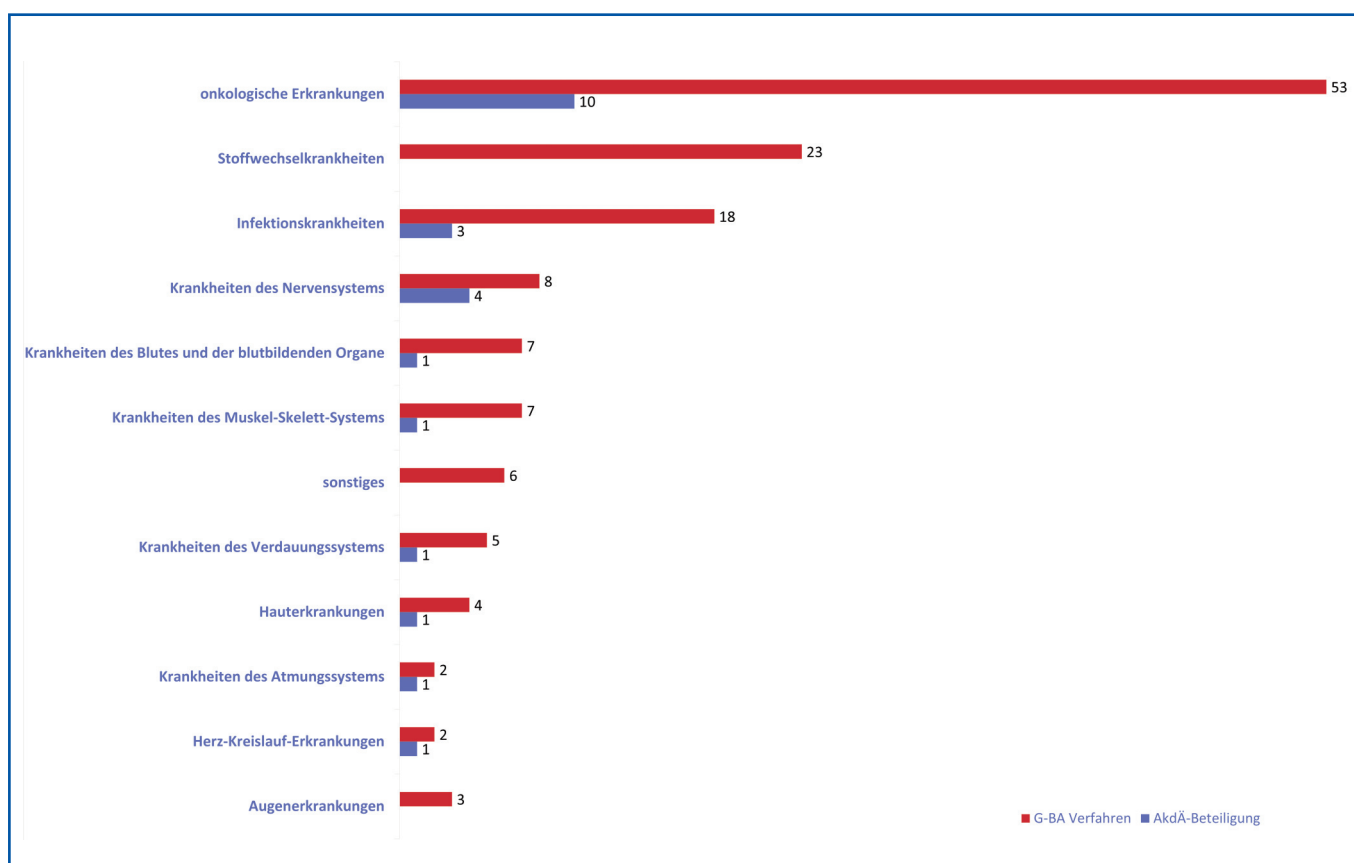


Abbildung 2: Beteiligung der AkdÄ an den Verfahren der Nutzenbewertung nach Therapiegebieten (Angaben absolut; Zeitraum: 1. Januar 2022 bis zum 31. Dezember 2022; n = 23)

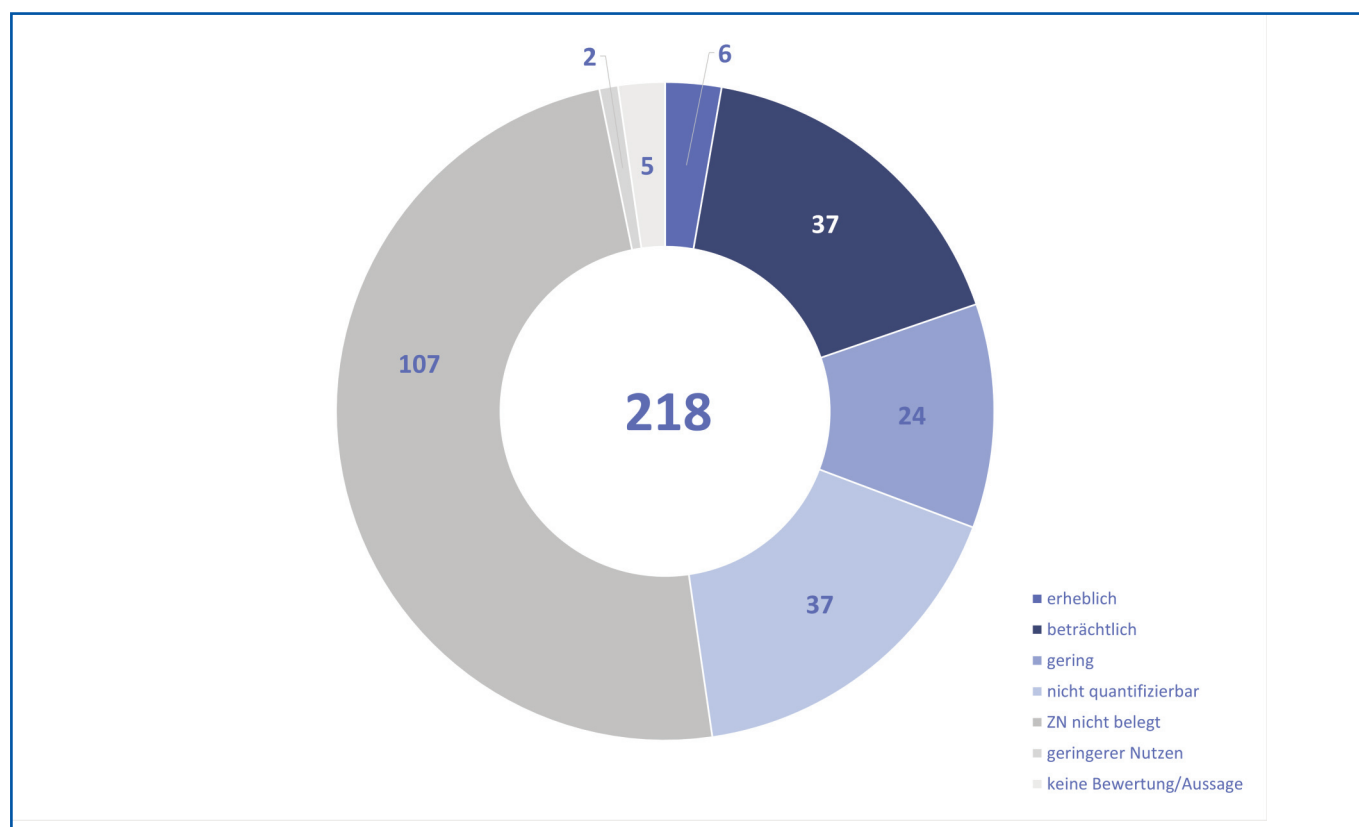


Abbildung 3: AkdÄ-Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens (Angaben absolut; höchste Zusatznutzenkategorie je Verfahren; Zeitraum: 1. Januar 2011 bis zum 31. Dezember 2022; n = 218)

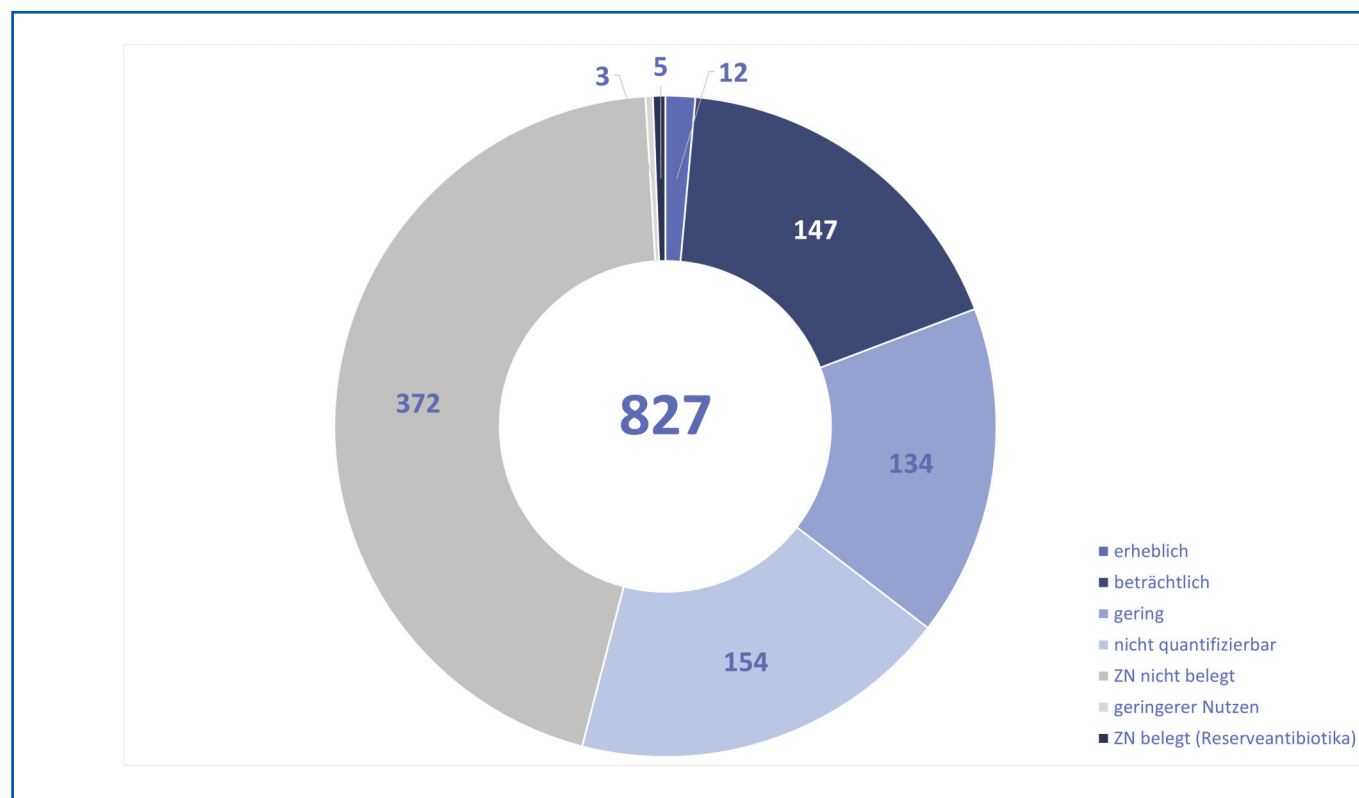


Abbildung 4: Beschlüsse des G-BA zum Ausmaß des Zusatznutzens (Angaben absolut; höchste Zusatznutzenkategorie je Verfahren; Zeitraum der Verfahren: 1. Januar 2011 bis zum 31. Dezember 2022, Veröffentlichung der Beschlüsse bis zum 16. Februar 2023; n = 827). Berücksichtigt wurden alle Verfahren, zu denen bis zum 22.12.2022 eine Stellungnahme beim G-BA eingereicht werden konnte und für die der G-BA einen Beschluss bis zum 16.02.2023 veröffentlicht hat.

Beratungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) wurde u. a. eine Beratung der pU durch den G-BA zur Planung klinischer Prüfungen vor Beginn von Zulassungsstudien der Phase III eingeführt. Diese erfolgt unter Beteiligung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte oder des Paul-Ehrlich-Instituts. Zu Fragen der Vergleichstherapie sollen unter Beachtung der Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse des pU die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die AkdÄ schriftlich beteiligt werden. Die AkdÄ wird daher seit 2020 vom G-BA zu Fragen der Vergleichstherapie befragt. Dabei geht es um den medizinischen Stand der jeweiligen Behandlung in einer entsprechenden Indikation bzw. um den Versorgungsstandard oder bestimmte Subpopulationen, die in der Versorgung berücksichtigt werden müssen.

Tabelle 2: Verfahren der Nutzenbewertung, zu denen die AkdÄ eine Stellungnahme abgegeben hat (Zeitraum: 1. Januar 2022 bis zum 31. Dezember 2022; Quelle: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>)

Wirkstoff	Handelsname	Bewertungsverfahren	Indikation (G-BA)
Abemaciclib	Verzenio	nAWG	Mammakarzinom, HR+, HER2–, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvant, Kombination mit endokriner Therapie
Abrocitinib	Cibinqo	–	atopische Dermatitis
Daratumumab	Darzalex	Orphan-Arzneimittel; erneute NB (§ 14)*	Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
Daratumumab	Darzalex	Orphan-Arzneimittel; Neubewertung nach Fristablauf	Multiples Myelom, nach mindestens einer Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason
Duvelisib	Copiktra	–	chronische lymphatische Leukämie, nach ≥ 2 Vortherapien
Elbasvir/ Grazoprevir	Zepatier	nAWG	chronische Hepatitis C, 12 bis < 18 Jahren
Empagliflozin	Jardiance	nAWG	chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
Enfortumab Vedotin	Padcev	–	Urothelkarzinom, vorbehandelt mit Platin-basierter Chemotherapie und PD-(L)1-Inhibitor
Eptinezumab	Vyepti	–	Migräneprophylaxe
Inebilizumab	Uplizna	–	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, Anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv
Lorlatinib	Lorviqua	nAWG	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, Erstlinie
Mepolizumab	Nucala	nAWG	chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
Nirmatrelvir/ Ritonavir	Paxlovid	–	COVID-19, keine Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf
Palbociclib	Ibrance	Neubewertung nach Fristablauf	Mammakarzinom, Patientenpopulation a1)
Pembrolizumab	Keytruda	nAWG	Mammakarzinom, triple-negativ, PD-L1-Expression ≥ 1
Pembrolizumab	Keytruda	nAWG	Zervixkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 (CPS), Kombination mit oder ohne Bevacizumab
Pitolisant	Ozawade	–	Tagesschläfrigkeit bei obstruktiver Schlafapnoe, nach Vortherapie
Ravulizumab	Ultomiris	nAWG	paroxysmale Hämoglobinurie, pädiatrische Patienten
Solriamfetol	Sunosi	erstmalige Dossierpflicht	Tagesschläfrigkeit bei obstruktiver Schlafapnoe, nach Vortherapie
Sotrovimab	Xevudy	–	COVID-19, ≥ 12 Jahre
Tofacitinib	Xeljanz	nAWG	ankylosierende Spondylitis

Tabelle 2: Verfahren der Nutzenbewertung, zu denen die AkdÄ eine Stellungnahme abgegeben hat (Zeitraum: 1. Januar 2022 bis zum 31. Dezember 2022; Quelle: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>) (Fortsetzung)

Wirkstoff	Handelsname	Bewertungsverfahrenstyp	Indikation (G-BA)
Upadacitinib	Rinvoq	nAWG	Colitis ulcerosa, vorbehandelt
Zanubrutinib	Brukina	–	Morbus Waldenström, Erstlinie (Chemoimmuntherapie ungeeignet) oder nach mindestens einer Vortherapie
* § 14 VerfO des G-BA: Bewertung aufgrund eines Antrags des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung wegen Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse; nAWG: neues Anwendungsgebiet; NB: Nutzenbewertung.			

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
akdae@baek.de

Akute Nephritis unter Comirnaty®

Fallbericht

Der AkdÄ wurde der Fall eines 16 Jahre alten Jungen gemeldet, der nach der zweiten Impfung gegen COVID-19 zunächst über Unwohlsein und Bauchschmerzen klagte. Am darauffolgenden Tag wurden subfebrile Temperaturen gemessen und es trat erstmalig Makrohämaturie auf. Im Verlauf wurden Proteinurie und Hämaturie sowie ein leichter Anstieg des Serum-Kreatinins (auf 1,3 mg/dl) und eine diskrete Milzvergrößerung festgestellt. Die weiterbehandelnden Kindernephrologen diagnostizierten eine IgA-Nephritis als Ursache der Makrohämaturie, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung mit dem Impfstoff Comirnaty® aufgetreten war.

Arzneimittel

Comirnaty® ist ein mRNA-basierter Impfstoff zur aktiven Immunisierung von Personen ab 12 Jahren zur Vorbeugung von COVID-19 durch das SARS-CoV-2-Virus. Der Impfstoff wird intramuskulär in einer primären Impfschle von zwei Dosen verabreicht. Es wird empfohlen, die zweite Dosis drei Wochen nach der ersten Dosis zu verabreichen. Eine Auffrischungsdosis (dritte Dosis) von Comirnaty® kann mindestens drei Monate nach der zweiten Dosis bei Personen ab 12 Jahren intramuskulär verabreicht werden (1).

Krankheitsbild

Die IgA-Nephritis wurde 1968 erstmals von Berger und Hinglais als eigenständige Form einer Glomerulonephritis beschrieben. Ihr wichtigstes Merkmal ist eine ausgeprägte Ablagerung von Immunglobulin A (IgA) im Mesangium der Glomeruli. Die Diagnose erfolgt durch den Nachweis von IgA mittels Immunfluoreszenz im Nierenbiopsat (2-5).

Die IgA-Nephritis betrifft typischerweise Jugendliche und junge Erwachsenen und ist heute weltweit eine der häufigsten glomerulären Erkrankungen bei Erwachsenen. Die Pathogenese der IgA-Nephritis ist noch nicht vollständig geklärt, aber genetische Befunde sprechen für eine große Bedeutung erblicher Faktoren für die Krankheitsanfälligkeit. Die meisten der bisher entdeckten IgA-Nephritis-Loci kodieren für Gene, die an der Aufrechterhaltung der intestinalen Epithelbarriere und der Reaktion auf Schleimhautpathogene beteiligt sind (3).

Für eine primäre Störung der Immunregulation spricht auch die Tatsache, dass eine IgA-Nephritis nach Transplantation einer gesunden Niere wieder auftreten kann und umgekehrt, dass die IgA-Ablagerungen verschwinden, wenn eine Niere eines Patienten mit IgA-Nephritis (versehentlich) einem Patienten transplantiert wird, der eine andere Nierenerkrankung hat (2).

Der Häufigkeitsgipfel der IgA-Nephropathie liegt in der zweiten bis dritten Lebensdekade und ist bei Jungen häufiger als bei Mädchen. Klinisch äußert sich die IgA-Nephritis durch rezidivierende Schübe von Makrohämaturie, die gelegentlich mit Proteinurie einhergehen. Das Auftreten einer Makrohämaturie ist häufig mit Infekten der oberen Luftwege, Impfungen oder körperlicher Anstrengung assoziiert, wobei das zeitliche Intervall zwischen den vorausgehenden Infekten typischerweise sehr kurz (ein bis zwei Tage) ist (parainfektöse Glomerulonephritis), verglichen mit zwei bis drei Wochen bei der postinfektösen Glome-

Rascher, W.

Literatur

- 1 Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA): European Public Assessment Report: Produktinformation: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_de.pdf (letzter Zugriff: 2. März 2023). Stand: 2. Februar 2023.
- 2 Michalk D: IgA-Glomerulonephritis. In Schäfer K, Mehls O (Hrsg.) Pädiatrische Nephrologie. Berlin: Springer-Verlag, 2002; 199-202.
- 3 Magistroni R, D'Agati VD, Appel GB, Kiryluk K: New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. Kidney Int 2015; 88: 974-989.
- 4 Rodrigues JC, Haas M, Reich HN: IgA Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2017; 12: 677-686.
- 5 Rajasekaran A, Julian BA, Rizk DV: IgA Nephropathy: An Interesting Autoimmune Kidney Disease. Am J Med Sci 2021; 361: 176-194.

glomerulonephritis, die meist durch eine Streptokokkeninfektionen induziert wird. Zwischen den Schüben von Makrohämaturie besteht eine intermittierende oder persistierende Mikrohämaturie.

Zur Diagnosesicherung wird eine Nierenbiopsie vorgenommen, wenn mehrere Schübe von Makrohämaturie aufgetreten sind. Dann ist der immunhistologische Nachweis von IgA-Immunglobulin im Mesangium der Niere wegweisend. Im Labor findet sich nur bei etwa 15 % der Patienten eine erhöhte IgA-Serumkonzentration, die diagnostisch nicht wegweisend ist.

Die Krankheit kann spontan sistieren, aber auch progredient verlaufen. Dabei scheint die Persistenz einer Proteinurie prognostisch ungünstig. Bis zu 25–40 % der Patienten erleiden nach 20 Jahren, im Erwachsenenalter, eine Progression ins terminale Nierenversagen.

Bewertung der Kausalität

Die klinischen Symptome, die aus der Immunantwort resultieren, sind in der Fachinformation von Comirnaty® gut beschrieben (1). Die Symptome Makrohämaturie, Proteinurie und geringfügige, passagere Einschränkung der Nierenfunktion sind nicht explizit aufgelistet, aber im Zusammenhang mit der durch den Impfstoff ausgelösten Immunreaktion denkbar bzw. pathomechanistisch erklärbar.

Impfungen induzieren eine Immunreaktion und können eine Entzündungsreaktion als unerwünschte Arzneimittelreaktion auslösen. Dies ist – wie häufig nach Impfungen und so auch nach der Impfung gegen COVID-19 – im vorliegenden Fall aufgetreten: Fieber, Unwohlsein, Anstieg des CRP-Wertes, geringfügiger Abfall der Leukozytenzahl. Zusätzlich findet sich hier eine akute Nephritis (passagere Hämaturie, Proteinurie und geringfügiger Anstieg des Serum-Kreatininwerts). Diese spezielle immunvermittelte Reaktion mit den klinischen Zeichen einer akuten Glomerulonephritis ist zwar als wahrscheinliche Folge der Immunantwort durch die Impfung zu sehen, kommt aber nur dann vor, wenn wie im vorliegenden Fall eine besondere Prädisposition vorliegt: eine IgA-Nephritis oder IgA-Nephropathie (Morbus Berger) (2-6).

In der EudraVigilance-Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen (7) finden sich zum 14.02.2023 119 Meldungen zu IgA-Nephropathie unter Comirnaty®. 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. Auch ist es ohne eine vertiefende Analyse unklar, ob in allen gemeldeten Fällen ein zumindest theoretisch möglicher zeitlicher bzw. kausaler Zusammenhang mit dem Impfstoff bestand.

In vorliegenden Fall ist es daher bei einem Jugendlichen nach der zweiten Dosis einer Impfung gegen COVID-19 mit dem Impfstoff Comirnaty® zu einer üblichen Immunreaktion mit einem vorübergehenden Anstieg des Entzündungsparameters und einem leichten passageren Abfall der Leukozyten gekommen. Es ist anzunehmen, dass aufgrund einer genetischen Prädisposition durch die Immunreaktion ein (wohl) erstmaliger Schub einer IgA-Nephritis ausgelöst. Somit ist die unerwünschte Arzneimittelwirkung „akute Nephritis“ zwar in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung aufgetreten, aber diese Reaktion

6 Chow KU, Luxembourg B, Seifried E, Bonig H: Spleen size is significantly influenced by body height and sex: establishment of normal values for spleen size at US with a cohort of 1200 healthy individuals. *Radiology* 2016; 279: 306-313.

7 Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen: <https://www.adrreports.eu/de/index.html>. Letzter Zugriff. 14. Februar 2023.

ist nicht als spezifisch durch den Impfstoff bedingt anzunehmen. Vielmehr scheint die Impfung gegen COVID-19, eine Immunreaktion ausgelöst zu haben, die bei einem prädisponierten Jugendlichen eine IgA-Nephritis bzw. den ersten Schub einer IgA-Nephritis bedingt hat.

Fazit für die Praxis

Impfungen – auch die Impfung gegen COVID-19 – induzieren eine Immunreaktion und können eine Entzündungsreaktion als unerwünschte Arzneimittelreaktion auslösen. In der Regel treten dabei Symptome wie Fieber, Unwohlsein, Anstieg des CRP-Wertes, geringfügiger Abfall der Leukozytenzahl auf. Schwerwiegende immunvermittelte Reaktionen, wie eine Glomerulonephritis, können als wahrscheinliche Folge der Immunantwort durch die Impfung im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung auftreten, müssen aber nicht kausal damit zusammenhängen, weil sie z. B. durch besondere (genetische) Prädisposition bedingt bzw. begünstigt werden.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

Churg-Strauss-Syndrom unter Dupilumab

Fallbericht

Der AkdÄ wurde der Fall eines Patienten gemeldet, der unter langjähriger Steroidtherapie und Nasenpolypen eine duale Biologikatherapie zunächst mit Benralizumab und später auch mit Dupilumab erhielt. Die bestehende Therapie mit oralen Kortikosteroiden wurde sukzessive reduziert. Hierunter kam es klinisch zu dem Krankheitsbild einer eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (früher: Churg-Strauss-Syndrom).

Rosien, U.

Arzneimittel

Dupilumab (Dupixent®) ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, der spezifisch gegen die an Typ-I- und -II-Rezeptoren vorkommende Interleukin (IL)-4R α -Untereinheit auf Immunzellen wie B- oder T-Zellen gerichtet ist. Dupilumab hemmt die über IL-4 und IL-13 ausgelösten Reaktionskaskaden und wirkt dadurch bei Erkrankungen, deren Pathophysiologie auf einer überaktiven IL-4- und IL-13-Signalübertragung beruhen, antiphlogistisch und immunsuppressiv. Dupixent® ist zugelassen zur Behandlung der atopischen Dermatitis und Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab sechs Jahre (1).

Literatur

1 Sanofi Winthrop Industrie: Fachinformation Dupixent® 300 mg. Stand: September 2022.

Krankheitsbild

Die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) ist eine seltene Autoimmunvaskulitis, die durch eine nekrotisierende granulomatöse Entzündung der kleinen und mittelgroßen Blutgefäße charakterisiert ist. Die Schädigung ist IgE-vermittelt und manifestiert sich zunächst an den Atemwegen. EGPA ist mit allergischem Asthma und einer Eosinophilie assoziiert und wurde ursprünglich als Churg-Strauss-Syndrom bezeichnet, nach den US-amerikanischen Pathologen Jakob Churg und Lotte Strauss. Die EGPA gehört zusammen mit der Granulomatose mit Polyangiitis (früher: Morbus Wegener) und der mikroskopischen Polyangiitis zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden der kleinen Gefäße (2).

2 Herold G (Hrsg.): Innere Medizin 2023. Köln: Dr. Gerd Herold (Verlag), 2022.

Die Ätiologie der EGPA ist nicht vollständig geklärt. In der Regel sind mittelalte Erwachsene davon betroffen, wobei Frauen etwas öfter als Männer erkranken. Der Verlauf der Erkrankung ist mehrphasig und beginnt in den meisten Fällen mit einer nicht vaskulitischen Prodromalphase mit chronischen Erkrankungen der Atemwege wie z. B. Rhinitis, Sinusitis, Asthma bronchiale. Die zweite Krankheitsphase ist durch eine Blut- und Gewebe-eosinophilie geprägt. Zur Systemerkrankung kommt es jedoch erst durch die Vaskulitis der kleinen Blutgefäße, die mit einer Hypereosinophilie und extravaskulären Granulomen einhergeht. Die EGPA kann alle Organe betreffen und äußert sich im Gastrointestinaltrakt in Form von Diarrhöen, Erbrechen und Koliken, am Herzen als tachykarde Arrhythmien oder Myokarditis und in der Haut als Purpura mit subkutaner Knotenbildung (2).

Bewertung der Kausalität

In der Fachinformation von Dupixent® ist die EGPA als mögliche Nebenwirkung präzise beschrieben. Bei Erwachsenen, die im Rahmen des Entwicklungsprogramms für Asthma mit Dupilumab behandelt wurden, wurden Fälle von eosinophiler Pneumonie sowie Vaskulitis, die mit einer EGPA im Einklang stehen, berichtet. Fälle von Vaskulitis, die mit einer

EGPA im Einklang stehen, wurden auch im Rahmen des Entwicklungsprogramms für chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen unter Dupilumab und Placebo bei erwachsenen Patienten mit komorbidem Asthma berichtet. Bei Patienten mit Eosinophilie sollten Ärzte daher besonders auf das Auftreten von vaskulitischem Hautausschlag, einer Verschlechterung der Lungensymptomatik, Herzkomplikationen und/oder Neuropathie achten. Patienten, die aufgrund ihrer Asthmaerkrankung behandelt werden, können mit schwerwiegender systemischer Eosinophilie und manchmal mit klinischen Merkmalen einer eosinophilen Pneumonie oder Vaskulitis, die mit einer EGPA im Einklang steht, vorstellig werden. Diese Erkrankungen werden häufig systemisch mit Kortikosteroiden behandelt und das Auftreten dieser Ereignisse kann in der Regel, aber nicht immer, mit der Reduzierung der oralen Kortikosteroidbehandlung in Zusammenhang gebracht werden. Nach Abklingen der Symptome kann ein Reexpositionsversuch unter Steroiden unternommen werden, wenn die EGPA gut beherrschbar war.

In der EudraVigilance-Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen (3) finden sich zum 14.02.2023 zwei Meldungen zu eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis unter Dupilumab wieder sowie 26 Meldungen zu Vaskulitis. Zu Gefäßerkrankungen sind insgesamt 801 Meldungen erfasst. 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. Auch ist es ohne eine vertiefende Analyse unklar, ob in allen gemeldeten Fällen ein zumindest theoretisch möglicher zeitlicher bzw. kausaler Zusammenhang mit Dupilumab bestand.

Im vorliegenden Fall erscheint die Kausalität der Nebenwirkung mit Dupilumab als wahrscheinlich.

Fazit für die Praxis

Bei Patienten, die mit Dupilumab behandelt werden, sollten Ärzte besonders auf das Auftreten von vaskulitischem Hautausschlag, einer Verschlechterung der Lungensymptomatik, Herzkomplikationen und/oder Neuropathie achten.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

³ Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen: <https://www.adrreports.eu/de/index.html>. Letzter Zugriff. 14. Februar 2023.

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

Übersicht über Risikoinformationen der AkdÄ aus dem zweiten Halbjahr 2022

Gemäß ihrem Statut erfasst und bewertet die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die ihr aus der Ärzteschaft gemäß der ärztlichen Berufsordnung mitgeteilt werden (müssen), und informiert die Ärzteschaft über die rationale Anwendung von Arzneimitteln. Unter anderem weist sie mit ihrem Newsletter *Drug Safety Mail* (DSM) auf aktuelle Themen der Arzneimittelsicherheit hin. Grundlage hierfür sind Informationen deutscher und internationaler Behörden und Institutionen, Rote-Hand-Briefe (RHB) oder Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, die der AkdÄ gemeldet wurden. Geplante Änderungen der Fachinformation auf Grund von neu bewerteten Arzneimittelrisiken werden ebenfalls über DSM mitgeteilt. Derzeit haben über 22.000 Personen den kostenfreien Newsletter abonniert.

In der vorliegenden Übersicht werden die Risikoinformationen aus dem zweiten Halbjahr 2022 zusammenfassend dargestellt.

Die Risikoinformationen wurden für die leichtere Übersicht in vier Gruppen unterteilt:

1. Risikoinformationen mit Relevanz für einen großen Kreis von Verordnenden (Tabelle 1):

Für die Zuordnung zu dieser Gruppe wird angenommen, dass die Anzahl Behandler hoch ist und die Arzneimittel nicht überwiegend von spezialisierten Fachärztinnen und Fachärzten verordnet werden. Es handelt sich überwiegend um Risiken mit potenziell schwerwiegenden Folgen.

2. Risikoinformationen mit besonderer Relevanz für einzelne Fachgebiete (Tabelle 2):

Diese Gruppe umfasst ähnliche Informationen wie die vorherige. Allerdings handelt es sich hier um Arzneimittel, die vermutlich überwiegend von spezialisierten Fachärztinnen und Fachärzten verordnet werden.

3. Informationen zur Änderung des Wortlauts der Produktinformation (Tabelle 3):

Basierend auf Empfehlungen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) wird über geplante Änderungen von Produktinformationen informiert, die sich aus der monatlichen Diskussion von Risikosignalen ergeben. Informationen über Signale zu Arzneimittelrisiken, die im PRAC diskutiert wurden, sind auch auf der [Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur \(EMA\)](#) zu finden.

4. Sonstige Risikoinformationen (Tabelle 4) umfassen DSM, die sich keiner der oben genannten Gruppen zuordnen lassen, die nur für einen kleinen Teil der Ärztinnen und Ärzte bzw. Patientinnen und Patienten relevant sind oder die inzwischen überholt sind, z. B. Chargenrückrufe.

Im zweiten Halbjahr 2022 (Juli bis Dezember) wurden 23 *Drug Safety Mails* versendet. Kategorie 1 und 2 wurden jeweils sieben DSM zugeordnet (Tabelle 1, Tabelle 2). Drei Informationen basieren auf Empfehlungen des PRAC zu Änderungen des Wortlauts der Produktinformation (Tabelle 3), sechs fallen in die Kategorie „sonstige Informationen“ (Tabelle 4).

Die Tabellen enthalten die wichtigsten Inhalte der Risikoinformationen sowie weiterführende Links.

Köberle, U.

Dicheva-Radev, S.

Gundert-Remy, U.

Tabelle 1: Risikoinformationen mit Relevanz für einen großen Kreis von Verordnenden

Metformin: Verminderte Vitamin-B12-Spiegel (Antidiabetikum)	
Risiko verminderter Vitamin-B12-Spiegel insbesondere bei höherer Dosierung, längerer Behandlungsdauer, Personen mit vorbestehenden Risikofaktoren für Vitamin-B12-Mangel.	DSM 2022-34 Information der Britischen Arzneimittelbehörde vom 20.06.2022
Vitamin D3: Überdosierung bei einem Säugling (als Arzneimittel oder Nahrungsergänzungsmittel)	
Risiko der Überdosierung insbesondere bei hoher Dosierung/hoher Konzentration. Anwendung sollte gemäß Produktinformation bzw. bei Nahrungsergänzungsmitteln unter Beachtung der Dosierungsempfehlungen/altersspezifischen sicheren Zufuhrmengen der European Food Safety Agency erfolgen.	DSM 2022-35 Bekanntgabe vom 05.09.2022
Sicherheitsbericht des PEI* zu den COVID-19-Impfstoffen vom 07.09.2022	
Themen waren unter anderem: – Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 11 Jahren – Myokarditis (mRNA-Impfstoffe) – männliche Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren – Peri-/Myokarditis (mRNA-Impfstoffe) – Boosterimpfung (mRNA-Impfstoffe)	DSM 2022-36 Sicherheitsbericht des PEI* vom 07.09.2022
DPP-4-Inhibitoren (Gliptine): Cholezystitis (Antidiabetika)	
Mögliches Risiko einer Cholezystitis in systematischem Review, insbesondere bei Langzeitanwendung. Gabe von DPP-4-Inhibitoren sollte individuell abgewogen werden.	DSM 2022-42 Bekanntgabe vom 14.10.2022
Spikevax® bivalent Auffrischungsimpfstoffe: korrekte Dosierung (COVID-19-Impfstoff)	
Fälle versehentlicher Unterdosierung der bivalenten Spikevax®-Auffrischungsimpfstoffe (blaue Kappe) durch Verwechslung der Dosis mit monovalentem Spikevax®-Impfstoff (rote Kappe). Die korrekte Dosierung für die bivalenten Auffrischungsimpfstoffe beträgt 0,5 ml (50 Mikrogramm), die Dosierung der ursprünglichen monovalenten Spikevax®-Impfstoffs beträgt 0,25 ml (50 µg).	DSM 2022-47 Information der Firma Moderna vom 14.11.2022
Lidocain intraossär: potenziell gefährlicher Off-Label-Use (hier: Off-Label-Anwendung zur Schmerzbehandlung in Notfallsituation)	
Die intraossäre Off-Label-Anwendung zur Schmerzbehandlung bei Kindern ist wissenschaftlich nicht fundiert und sollte nicht angewendet werden, da sie die Sicherheit von Kindern gefährden kann.	DSM 2022-50 Bekanntgabe vom 02.12.2022
L-Thyroxin: verfälschte Laborergebnisse bei gleichzeitiger Anwendung von Biotin (Schilddrüsenhormon)	
Änderung der Produktinformation L-Thyroxin-haltiger Arzneimittel: Die Einnahme von Biotin (als Arzneimittel oder Nahrungsergänzungsmittel) kann verfälschte Laborergebnisse zur Folge haben, wenn zur Bestimmung des Schilddrüsenstatus bestimmte Immunassays verwendet werden. Auch andere Laborwerte können durch die Einnahme von Biotin verfälscht sein.	DSM 2022-52 Bulletin zur Arzneimittelsicherheit Ausgabe 4/2022 siehe auch: RHB zu Biotin vom Mai 2019
* PEI – Paul-Ehrlich-Institut	

Tabelle 2: Risikoinformationen mit besonderer Relevanz für einzelne Fachgebiete

Intensivmedizin	
Hydroxyethylstärke (HES) (kolloidale Volumenersatzmittel zur Behandlung von Hypovolämie bei akutem Blutverlust)	
Wegen eines erhöhten Risikos von Nierenschäden und Mortalität bei Sepsis und kritischen Erkrankungen waren in der Vergangenheit risikomindernde Maßnahmen eingeführt worden. Da diese (weiterhin) nicht ausreichend beachtet wurden, wurde das vorläufige Ruhen der Zulassung (Umsetzung in Deutschland voraussichtlich zum 24. November 2023) angeordnet.	DSM 2022-30 RHB vom 01.07.2022
Terlipressin: Ateminsuffizienz, Sepsis (Behandlung blutender Ösophagusvarizen sowie des hepatorenenalen Syndroms Typ 1)	
Bei hepatorenalem Syndrom Typ 1 kann Terlipressin häufiger als bisher bekannt eine schwere Ateminsuffizienz auslösen. Das Risiko für Sepsis/septischen Schock ist erhöht.	DSM 2022-49 RHB vom 01.12.2022
Onkologie	
Rucaparib (Rubraca®): Einschränkung der Indikation	
Indikationseinschränkung wegen nachteiliger Auswirkungen von Rucaparib auf Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo: Rucaparib ist weiterhin zugelassen als Monotherapie zur Erhaltungsbehandlung erwachsener Patientinnen mit platin sensitivem, rezidivtem high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter oder primärem Peritonealkarzinom, die auf die platinbasierte Chemotherapie ansprechen.	DSM 2022-32 RHB vom 08.08.2022
Ibrutinib (Imbruvica®): kardiale Ereignisse (Behandlung verschiedener hämatologischer maligner Erkrankungen)	
Erhöhtes Risiko für schwere Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz. Risikofaktoren sind fortgeschrittenes Alter, ECOG*-Score ≥ 2 , kardiale Begleiterkrankungen. Vor Behandlungsbeginn sollten kardiale Vorerkrankungen erfragt und die Herzfunktion beurteilt werden. Während der Behandlung sollte auf eine verschlechterte Herzfunktion geachtet werden.	DSM 2022-44 RHB vom 03.11.2022
Crizotinib (Xalkori®): Sehstörungen (Behandlung verschiedener onkologischer Erkrankungen)	
Sehstörungen wurden auch bei Kindern berichtet. Pädiatrische Patienten und Betreuungspersonen sollten über das Risiko informiert und aufgefordert werden, gegebenenfalls ärztlichen Rat einzuholen. Vor und während der Behandlung sollten ophthalmologische Untersuchungen erfolgen.	DSM 2022-46 RHB vom 10.11.2022 Leitfaden für Patienten und Betreuungspersonen
Gynäkologie	
Chlormadinon, Norgestrel: Meningeomrisiko (Anwendung in verschiedenen gynäkologischen Indikationen, u. a. in kombinierten hormonalen Kontrazeptiva)	
In Abhängigkeit von der kumulativen Dosis erhöhtes Risiko von Meningeomen. Daher sind Chlormadinon und Norgestrel bei bestehendem oder früherem Meningeom kontraindiziert. Bei Neuauftreten eines Meningeoms muss die Behandlung abgesetzt werden.	DSM 2022-45 RHB vom 09.11.2022
Dermatologie, Allergologie, Pneumologie	
Dupilumab (Dupixent®): Nebenwirkungen am Auge (Anwendung bei atopischer Dermatitis, Asthma, chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen)	
Verschiedene Nebenwirkungen am Auge sind bekannt, u. a. allergische Konjunktivitis, (ulzerative) Keratitis, Blepharitis. Patienten und Betreuungspersonen sollten über das Risiko und Symptome aufgeklärt werden. Symptome sollten umgehend abgeklärt werden.	DSM 2022-51 Information der Britischen Arzneimittelbehörde vom 29.11.2022
* ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group	

Tabelle 3: Informationen zur Änderung des Wortlauts der Produktinformation infolge von Beschlüssen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Bekannt gewordenes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
PRAC-Sitzung vom 29.08. bis 01.09.2022 DSM 2022-37; Information der EMA vom 26.09.2022		
Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff (23 Serotypen)	4.8 Nebenwirkungen	ausgeprägte Schwellung an der geimpften Gliedmaße
PRAC-Sitzung vom 26. bis 29.09.2022 DSM 2022-43; Information der EMA vom 24.10.2022		
Codein, Ibuprofen	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen 4.9 Überdosierung	Hypokaliämie, renale tubuläre Azidose bei verlängerter Anwendung von Ibuprofen in höherer als der empfohlenen Dosierung. Erhöhtes Risiko in Kombination mit Codein, da Patienten hiervon abhängig werden können.
PRAC-Sitzung vom 24. bis 27.10.2022 DSM 2022-48; Information der EMA vom 21.11.2022		
Durvalumab	4.2 Dosierung 4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	transverse Myelitis
Elasomeran (COVID-19-mRNA-Impfstoff Spikevax®)	4.8 Nebenwirkungen	starke Monatsblutung (meist nicht schwerwiegend und vorübergehend)
Tozinameran (COVID-19-mRNA-Impfstoff Comirnaty®)	4.8 Nebenwirkungen	starke Monatsblutung (meist nicht schwerwiegend und vorübergehend)

Tabelle 4: Sonstige Risikoinformationen

Wirkstoff bzw. Arzneimittel	Problem	Links
Evusheld® (Tixagevimab/Cilgavimab)	Verlängerung der Haltbarkeit	DSM 2022-31
Mecain® (Mepivacain) 20 mg/ml Injektionslösung	inkorrekte Farbkodierung der Konzentrationsangabe der Kunststoffampulle	DSM 2022-33 Informationsschreiben vom Juli 2022
Nulojix® (Belatacept)	Änderung der Erhaltungsdosis / Risiko von Medikationsfehlern	DSM 2022-38 RHB vom 04.10.2022
Custodiol® Kardioplegische Lösung / Organkonservierungslösung, 500 ml und 1000 ml Flaschen	sichtbare Partikel in Lösung, Verwendung eines Filters	DSM 2022-39 RHB vom 06.10.2022
Natpar® (Parathormon)	Lieferengpass, Einstellung der Produktion	DSM 2022-40 RHB vom 04.10.2022 Anhang zum RHB
Novocart® 3D (autologe Chondrozyten)	Produktkontamination, Risiko einer mikrobiellen Infektion	DSM 2022-41 RHB vom 19.10.2022

Die Drug Safety Mail ist ein kostenfreier Service der AkdÄ mit wichtigen Informationen zur sicheren Anwendung von Arzneimitteln. Falls Sie noch nicht Abonnent sind, können Sie sich [hier](#) anmelden.

Interessenkonflikte

Die Autorinnen geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Ursula Köberle, MPH, Berlin
akdae@baek.de

Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev, Berlin

Prof. Dr. med. Ursula Gundert-Remy, Berlin

Nebenwirkungen aktuell

Ketoazidose unter SGLT-2-Inhibitoren

Die Fälle

Der AkdÄ wurden mehrere Fälle von diabetischen Ketoazidosen (DKA) unter SGLT-2-Inhibitoren gemeldet. Es lagen Risikokonstellationen vor, bei denen die SGLT-2-Inhibitoren hätten abgesetzt bzw. die Dosierung angepasst werden sollen.

- Eine 63-jährige Patientin mit Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) wurde neu auf Metformin (2 x 500 mg pro Tag) und Empagliflozin (1 x 10 mg pro Tag) eingestellt und musste nach ein paar Tagen aufgrund einer geplanten transösophagealen Echokardiographie nüchtern bleiben. Am selben Nachmittag beschwerte sie sich über Übelkeit und Erbrechen, später kam eine Vigilanzminderung sowie neurologische Symptome dazu. CT- und EEG-Untersuchungen waren unauffällig, als Ursache wurde eine atypische metabolische Azidose mit respiratorischer Kompensation festgestellt. Nach einer Dialyse besserten sich langsam die Azidose, die Atmung sowie die Vigilanz.
- Ein 82-jähriger Patient mit DMT2 bekam seit längerem die Fixkombination von 1000 mg Metformin und 50 mg Vildagliptin (2 x pro Tag) sowie Empagliflozin (1 x 25 mg pro Tag). Während einer respiratorischen Infektion, die ihn deutlich schwächte, kam es zu einer DKA mit zusätzlicher Laktatämie, die stationär behandelt werden musste.
- Ein 42-jähriger Patient mit DMT2 wurde mit der Fixkombination von 1000 mg Metformin und 2,5 mg Saxagliptin (2 x pro Tag) sowie Empagliflozin (1 x 10 mg pro Tag) behandelt. Im Rahmen einer ketogenen Diät stellte er seine Ernährung um und reduzierte deutlich die Kalorienzufuhr pro Tag, ohne die Medikation umstellen zu lassen. Als er mit Dyspnoe ärztlich vorstellte, zeigte sich eine normoglykämische DKA, die zu einer Krankenhauseinweisung führte.
- Ein 75-jähriger Patient mit DMT2 erlitt nach einer elektiven Hüftgelenkoperation eine atypische DKA. Er nahm eine Fixkombination von 1000 mg Metformin und 50 mg Sitagliptin (2 x pro Tag) sowie Empagliflozin (1 x 25 mg pro Tag) ein. Die Medikation war präoperativ trotz Nahrungsmittelkarenz nicht abgesetzt worden.
- Bei einer 59-jährigen Patientin mit DMT2 wurde Empagliflozin (1 x 25 mg pro Tag) im Gegensatz zum Insulin vor der Operation einer inkarnierten Nabelhernie mit Ileussyndromatik trotz länger anhaltender Nüchternheit über mehrere Tage nicht abgesetzt. Postoperativ entwickelte die Patientin eine atypische DKA.
- Ein 36-jähriger Patient mit DMT2 und vorbestehendem Myokardinfarkt und perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie kam ins Krankenhaus aufgrund eines ST-Strecken-Elevationsinfarkt und wurde zunächst intensivmedizinisch behandelt. Dabei entstand eine viertägige Nahrungskarenz, während der der Patient aber Dapagliflozin (1 x 10 mg pro Tag) weiterhin einnahm. Er entwickelte eine ausgeprägte metabolische Azidose mit Tachypnoe und Vigilanzminderung, sodass er weitere fünf Tage intensivmedizinisch behandelt werden musste.

Bewertung

SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine) können in seltenen Fällen zum Auslösen einer atypischen DKA führen (1-3). Eine Besonderheit der SGLT-2-Inhibitoren-assoziierten Ketoazidosen ist, dass der Blutzucker durch die vermehrte Glukoseausscheidung über die Niere auch nur mäßig erhöht oder sogar normal (euglykämisch) sein kann (4). Als Mechanismen werden Änderungen des Gleichgewichts von Insulin und Glukagon durch den Verlust von Glukose über den Urin sowie weitere Effekte der Gliflozine an der Bauchspeicheldrüse und auf die renale Ausscheidung von Ketonkörpern diskutiert. Situationen mit einem vermehrten Insulinbedarf oder relativem Insulinmangel können mit einem erhöhten Risiko für eine SGLT-2-Inhibitoren-assoziierte Ketoazidose einhergehen. Risikofaktoren sind u. a. chirurgische Eingriffe, Infektionen oder das Aussetzen bzw. die Dosisreduktion von Insulin (Tabelle 1). Gemäß Fachinformation sollte die Behandlung unterbrochen werden, wenn ein Patient wegen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder akuter schwerer Erkrankung stationär aufgenommen wird. In diesen Fällen wird eine Überwachung der Ketonkörperkonzentrationen empfohlen.

Diabetische Ketoazidose:

Zu den diagnostischen Kriterien für eine diabetische Ketoazidose zählen neben dem Nachweis von Ketonkörpern ein $\text{pH} \leq 7,3$, ein Serumbicarbonat ≤ 15 mmol/l und ein Anionengap > 12 mmol/l.

Literatur

- 1 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG: Fachinformation „Jardiance® Filmtabletten“. Stand: Juli 2022.
- 2 AstraZeneca GmbH: Fachinformation „Forxiga® 5 mg / 10 mg Filmtabletten“. Stand: Februar 2023.
- 3 AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim International GmbH, Janssen-Cilag International N.V.: Informationsbrief: Aktualisierte Hinweise zum Risiko einer diabetischen Ketoazidose während der Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren. Informationsbrief vom 14. März 2016.
- 4 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): „Aus der UAW-Datenbank“: Atypische diabetische Ketoazidosen im Zusammenhang mit SGLT-2-Hemmern (Gliflozine). Dtsch Arztebl 2018; 38: A1671-1672.

Ketoazidose unter SGLT-2-Inhibitoren (Fortsetzung)

	tration, vorzugsweise im Blut, empfohlen. Aufgrund der Halbwertszeit von 11 bis 13 Stunden wird empfohlen, SGLT-2-Inhibitoren drei Tage vor großen chirurgischen Eingriffen abzusetzen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Zustand des Patienten normalisiert hat und die Ketonkörperkonzentration normal ist (1-3). Das Risiko für eine Ketoazidose kann ferner erhöht sein bei Patienten mit geringer Funktionsreserve der Betazellen, bei eingeschränkter Nahrungsaufnahme oder schwerer Dehydratation, wenn die Insulindosis herabgesetzt wird und wenn der Insulinbedarf erhöht ist (z. B. akute Erkrankung/Operation, Alkoholmissbrauch). In diesen Fällen sollten SGLT-2-Inhibitoren mit Vorsicht angewendet werden (1-3).
Fazit	Das Risiko für eine DKA ist erhöht in Situationen mit vermehrtem Insulinbedarf, wie z. B. bei größeren operativen Eingriffen, niederkalorischen Diäten oder akuten schweren Erkrankungen. Daher wird in diesen Situationen die vorübergehende Pausierung von SGLT-2-Inhibitoren empfohlen. Bei den folgenden Symptomen unter Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren sollte eine Ketoazidose in Betracht gezogen werden: Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, starker Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schläfrigkeit. Dies gilt auch, wenn der Blutzucker nicht oder nur mäßig erhöht ist. Ärzte sollten ihre Patienten aufklären, sich bei einer solchen Symptomatik unverzüglich ärztlich vorzustellen.

Tabelle 1: Risikosituationen für DKA unter SGLT-2-Inhibitoren und Maßnahmen, um ihr Auftreten zu verhindern (nach (4))

Risikosituation	Definition
akute Erkrankung (z. B. Infektion, Gastroenteritis, Myokardinfarkt, Schlaganfall)	Pausierung; Einnahme fortsetzen, wenn klinischer Zustand gebessert und Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme normalisiert
bariatrische Chirurgie	Pausierung bei präoperativer Diät; Indikation für SGLT-2-Inhibitor postoperativ reevaluieren
größere operative Eingriffe	Pausierung drei Tage vor Eingriff; Einnahme fortsetzen, wenn klinischer Zustand gebessert und Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme normalisiert
drohende Dehydratation (Vorbereitung zur Koloskopie, exzessives Training)	Pausierung bis Dehydratation behoben
Low-Carb-Diät	Pausierung bis normale Ernährung wieder aufgenommen wird
exzessiver Alkoholkonsum	sofortige Pausierung; Indikation für SGLT-2-Inhibitor zu späterem Zeitpunkt reevaluieren

AVP@baek.de

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der AkdÄ zu neu zugelassenen Arzneimitteln oder neu zugelassenen Indikationen bei **Markteinführung** und zu Arzneimitteln nach der **frühen Nutzenbewertung** durch den G-BA (§ 35a Absatz 1 SGB V). Ziel ist es, Ärztinnen und Ärzten zeitnah unabhängige und transparente Informationen zu diesen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen. Weitere Informationen dazu: <https://www.akdae.de/arzneimitteltherapie/na>.

Finerenon (Kerendia®) ▼¹

Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Finerenon ist ein nichtsteroidaler selektiver Antagonist des Mineralokortikoid-Rezeptors (MR). Dieser wird physiologisch durch Aldosteron und Cortisol aktiviert und reguliert unter anderem die Gentranskription. Durch Bindung von Finerenon an MR entsteht ein spezifischer Rezeptor-Ligand-Komplex, der die Rekrutierung transkriptioneller Koaktivatoren blockiert. Dies vermindert die Expression proinflammatorischer und profibrotischer Mediatoren. Finerenon ist zugelassen zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes.

Markteinführung

Finerenon ist seit 01.10.2022 in dieser Indikation auf dem deutschen Markt.

Bewertung

Finerenon erwies sich in der Zulassungsstudie in der Behandlung der chronischen Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) bei erwachsenen Typ-2-Diabetikern gegenüber Placebo als grundsätzlich wirksam. Allerdings fehlen Vergleiche zu alternativen Arzneimitteln wie Spironolacton.

Finerenon reduzierte den kombinierten primären Endpunkt (Progression der Nierenerkrankung) um absolut 3,4 %. Im sekundären, kombinierten Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität) reduzierte Finerenon das Risiko absolut um lediglich 1 %. Eine häufige Nebenwirkung des Wirkstoffs ist Hyperkaliämie. Finerenon kann zur Verminderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) führen. Unter Finerenon müssen engmaschige Kontrollen des Serumkaliums sowie der GFR durchgeführt werden.

Die frühe Nutzenbewertung im Vergleich zu anderen aktuellen Therapien der Niereninsuffizienz steht aus. Dies betrifft insbesondere die SGLT-2 (Sodium-Glucose-Transporter-2)-Inhibitoren. Es ist offen, ob Finerenon im Vergleich zu diesen, allein oder in Kombination, damit einen klinischen Vorteil bringt.

Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

FIDELIO-DKD ist die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Es wurden 5734 erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und chronischer Niereninsuffizienz eingeschlossen. Initial erfolgte eine 4- bis 16-wöchige „Run-in“-Phase zur Optimierung der Begleittherapie. Danach wurden die

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.

Patienten 1:1 zu Finerenon- oder Placebo-Arm randomisiert. Die Dosis von Finerenon begann bei 10 mg täglich und wurde auf Basis der initial geschätzten GFR und in Abhängigkeit vom Serumkalium auf 20 mg einmal täglich titriert.

Der kombinierte primäre Endpunkt bestand aus Zeit bis zum Eintreten einer Niereninsuffizienz, Reduktion der eGFR auf 40 % des Initialwertes über mindestens vier Wochen, oder Tod aufgrund nephrogener Ursachen. Der sekundäre kombinierte Endpunkt bestand aus Zeit bis zum Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursachen, nichttödlichem Herzinfarkt, nichttödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen Herzversagens.

Insgesamt konnten Daten von 5674 Patientinnen und Patienten analysiert werden. Das mediane Alter betrug 66 Jahre. Es wurden 1691 (29,8 %) Frauen eingeschlossen.

Tabelle 1: Ergebnisse der FIDELIO-DKD Studie

	Finerenon (N = 2833)	Placebo (N = 2841)	Hazard Ratio (95 % Konfidenzintervall)	p-Wert
Fälle mit Erreichung des primären Endpunktes	504 (17,8 %)	600 (21,1 %)	0,825 (0,732–0,928)	0,0014
Fälle mit Erreichung des sekundären Endpunktes	367 (13,0 %)	420 (14,8 %)	0,860 (0,747–0,989)	0,0339

Keiner der Unterschiede der Einzelbestandteile der kombinierten Endpunkte erreichte statistische Signifikanz. Diese zeigte sich nur in den kombinierten primären und sekundären Endpunkten.

Darüber hinaus zeigte sich in den Subgruppenanalysen kein Benefit für Patienten aus Europa, Nord- und Südamerika, sondern nur für die aus Asien. Das stellt die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext infrage.

Ausgewählte Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Hypotonie, Pruritus, Verminderung der GFR, Verminderung des Hämoglobins.

Ausgewählte Interaktionen

Finerenon soll nicht zusammen mit moderaten bis starken CYP3A4-Induktoren eingenommen werden. Grapefruit (Frucht und Saft) sollen während der Gabe von Finerenon nicht verzehrt werden. Kaliumsparende Diuretika sollten nicht gleichzeitig eingenommen werden. Auch die Gabe starker CYP3A4-Inhibitoren zusammen mit Finerenon ist kontraindiziert. Moderate/schwache CYP3A4-Inhibitoren sollten zusammen mit Finerenon zurückhaltend und unter Überwachung des Serumkaliums gegeben werden.

Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten pro Jahr ^{2,3}
10 mg, 20 mg Filmtabletten	1 x 20 mg ⁴	1324,91 €

Stand Lauer-Taxe: 01.02.2023.

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; ⁴empfohlene Tagesdosis, die Anfangsdosis kann je nach eGFR-Wert (ml/min/1,73 m²) abweichen: 20 mg bei eGFR ≥ 60, 10 mg bei eGFR ≥ 25 bis < 60.

Weiterführende Informationen

Die Bewertung des Zusatznutzens von Finerenon (Kerendia®) nach § 35a SGB durch den G-BA wurde bislang noch nicht vorgenommen. Sollte sich die AkdÄ mit einer Stellungnahme äußern, wird diese auf der [AkdÄ-Website](#) veröffentlicht.

Quelle

Europäischer Öffentlicher Beurteilungsberichte (EPAR) [Kerendia®](#), erschienen am 11. März 2022. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am 7. Februar 2023 vorab online veröffentlicht.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

„Aus der UAW-Datenbank“: Pseudopubertas praecox nach akzidenteller Übertragung von Estradiol-Gel auf Kind

Nachdruck aus: Deutsches Ärzteblatt 2023; 120: A 215-216

Sexualhormone werden in verschiedenen Indikationen wie Substitution einer ungenügenden körpereigenen Produktion oder zur Kontrazeption angewendet (1). Verschiedene Sexualhormone sind in Deutschland zur topischen Anwendung zugelassen, z. B. Estradiol (u. a. zur perimenopausalen Hormonbehandlung, meist in Kombination mit einem Gestagen) oder Testosteron zur Behandlung des männlichen Hypogonadismus. Sie sind aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften für eine topische Applikation geeignet (2).

Der AkdÄ wurde der Fall eines siebenjährigen Jungen gemeldet, welcher wegen Brustwachstum, zunehmender dunkler Behaarung im Schambereich und axillär, Schweißgeruch und auffälligem Wachstum in der Kinderendokrinologie vorgestellt wurde. Bis auf die mütterliche Anwendung von Bupropion und Lamotrigin während der Schwangerschaft war die Geburtsanamnese unauffällig. Der Junge wies eine leicht verzögerte Entwicklung auf und war für sein Alter sehr groß (132,5 cm, 90–97. Perzentile).

Die klinische Untersuchung ergab frühe Pubertätszeichen mit Pubesbehaarung, Brustentwicklung sowie Pigmentierung von Skrotum und Penis, welche nicht vergrößert waren. Das Knochenalter war akzeleriert (elf Jahre und drei Monate). Die Laborwerte sprachen gegen ein frühzeitiges Einsetzen einer normalen Pubertät, sondern für eine Pseudopubertas praecox (LH niedrig [$< 0,3$ IU/l], FSH niedrig [$0,53$ IU/l], Testosteron niedrig [$< 0,025$ µg/l], Estradiol hoch [$9,6$ ng/l]). Ein adrenogenitales Syndrom wurde ausgeschlossen, und es gab keinen Anhalt für einen hormonproduzierenden Tumor bzw. eine pathologische Hormonbildung in der Nebennierenrinde. Die Chromosomenanalyse ergab einen normalen männlichen Chromosomensatz (46, XY).

Die Anamnese ergab, dass der biologische Vater (jetzt Mutter 2) bei Mann-zu-Frau-Transidentität seit über sieben Jahren zur geschlechtsangleichenden Hormonbehandlung ein Estradiol-haltiges Gel (Gynokadin® Dosiergel) sowie Cyproteronacetat oral und Progesteron lokal angewendet hat. Es wurde die Diagnose der Pseudopubertas praecox feminina durch akzidentelle externe Östrogenexposition gestellt, verursacht durch intensiven Körperkontakt zur Mutter 2, welche das Gel manchmal auch kurz vor dem Körperkontakt aufgetragen hatte. Ein Monat nach Absetzen des Estradiol-Gels bei der Mutter 2 und Umstellung auf ein Estrogen-haltiges Pflaster bildete sich die Brustdrüsenanschwellung bei dem Jungen zurück, und es fand sich kein messbares Estradiol im Serum. In den folgenden sechs Monaten verlangsamte sich das Körperlängenwachstum erheblich. Das Knochenalter schritt nach Beendigung der Exposition gegenüber Estradiol deutlich langsamer voran und war ein Jahr später bei elf Jahren, sechs Monaten.

Literatur

- 1 Strowitzki T: Sexualhormone. In: Ludwig W-D, Mühlbauer B, Seifert R (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2021. Berlin: Springer-Verlag, 2021; 745–760.
- 2 Bick N, Neubert A, Kayser C, Kammler H-J: Akzidentelle Übertragung topisch angewandter Sexualhormone auf Kinder und Haustiere. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2022; 13 (2): 20–22.

Gynokadin® Dosiergel enthält 0,62 mg Estradiol-Hemihydrat (entsprechend 0,6 mg Estradiol) pro Gramm Gel. Die zugelassenen Anwendungsgebiete umfassen die Behandlung von Beschwerden bei nachlassender Estradiol-Produktion der Eierstöcke in und nach den Wechseljahren bzw. nach Ovariectomie sowie die Behandlung von Rückbildungserscheinungen an den Harn- und Geschlechtsorganen, die durch Estrogenmangel bedingt sind. Ohne regelmäßigen Zusatz von Gestagenen soll das Arzneimittel in und nach den Wechseljahren nur bei hysterektomierten Frauen angewendet werden (3). Außerhalb der Zulassung erfolgt die Anwendung zur geschlechtsangleichenden Hormontherapie bei Mann-zu-Frau-Transidentität (4;5).

In den Jahren 1962 und 1963 traten bei sieben Säuglingen und Kleinkindern (drei Mädchen, vier Jungen) im Alter von vier Monaten bis zwei Jahren klinische Zeichen einer frühen Pubertätsentwicklung wie Pigmentierung des Warzenhofs und der Genitalien, Brustvergrößerung und die Bildung von Schamhaaren auf. Nach Ausschluss anderer möglicher Ursachen für eine sexuelle Frühreife wurde die Anwendung einer Estradiol-haltigen Salbe zur Vorbeugung einer Windeldermatitis bei allen Kindern identifiziert (6). Bei mehreren Kindern mit ähnlichen Symptomen wurde die Anwendung Estrogen-haltiger Haarpflegemittel bzw. Salbe als Auslöser identifiziert (7;8). Bei weiteren Kindern wird die „Anwendung“ Estrogen-haltiger Salben beim Spielen berichtet (9;10). Bei drei Jungen im Alter von 28 Monaten bis acht Jahren wurden frühzeitige Pubertätszeichen nach indirekter Estrogenexposition beobachtet: Die Mütter der Jungen hatten Estrogen-haltige Cremes angewendet, welche dann versehentlich auf die Kinder übertragen wurden (11).

Auch für topisch anzuwendende Androgen-haltige Präparate ist eine Übertragung auf Kinder mit entsprechenden Virilisierungszeichen beschrieben: Bei vier Mädchen im Alter von 18 Monaten bis fünf Jahren und zwei Monaten entwickelte sich Schambehaarung, bei einer davon zusätzlich eine vergrößerte Klitoris. Bei einem Jungen (fünf Jahre, vier Monate) wurde neben dem Auftreten von Schambehaarung ein beschleunigtes Wachstum beobachtet. Als Ursache wurde die Übertragung verschiedener Androgene, welche zumeist die Väter topisch angewendet hatten, auf die Kinder identifiziert (12). In weiteren Fallberichten von Virilisierungserscheinungen bei Jungen und Mädchen wurde die versehentliche Übertragung von Androgenen (meist Testosteron) auf die Kinder beschrieben (13-19).

In der Europäischen Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Nebenwirkungen (EudraVigilance) sind ebenfalls Berichte akzidenteller Übertragungen von Sexualhormonen auf Kinder zu finden (2). Interessanterweise wird in einigen Fallberichten akzidenteller Androgen-Übertragung von Vätern auf Kinder erwähnt, dass auch die Mütter Virilisierungszeichen wie Hirsutismus und Zyklusstörungen aufwiesen (12;13;15). Häufig bilden sich die Symptome einer akzidentellen Exposition gegenüber Estrogenen oder Androgenen nach Beendigung der Applikation größtenteils zurück, sie können jedoch teilweise auch länger persistieren (6-12;15;16).

Zum Zeitpunkt der Meldung des obigen Fallberichts enthielt die Fachinformation von Gynokadin® Dosiergel lediglich einen Warnhinweis, dass die Übertragung von Estradiol auf Dritte durch engen Hautkontakt möglich ist, sowie verschiedene Vorsichtsmaßnahmen (20). Zu diesem Zeitpunkt fanden sich in der Fachinformation eines Testosteron-haltigen Gels nicht nur Empfehlungen zur Vermeidung einer Übertragung auf Dritte, sondern auch

- 3 Besins Healthcare Germany GmbH: Fachinformation „Gynokadin® Dosiergel“. Stand: Juli 2022.
- 4 Dorn C, Keck C: Geschlechtsinkongruenz heute – Transsexualität früher. Gynäkologie + Geburtshilfe 2022; 27: 40–47.
- 5 Meyer G, Boczek U, Bojunga J: Hormonal gender reassignment treatment for gender dysphoria. Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 725–732.
- 6 Beas F, Vargas L, Spada RP, Merchak N: Pseudoprecocious puberty in infants caused by a dermal ointment containing estrogens. J Pediatr 1969; 75: 127–130.
- 7 Landolt R, Murset G: [Premature puberty signs as result of unintentional estrogen administration]. Schweiz Med Wochenschr 1968; 98: 638–641.
- 8 Edidin DV, Levitsky LL: Prepubertal gynecomastia associated with estrogen-containing hair cream. Am J Dis Child 1982; 136: 587–588.
- 9 Ramos AS, Bower BF: Pseudoisosexual precocity due to cosmetic ingestion. JAMA 1969; 207: 368–369.
- 10 Halperin DS, Sizonenko PC: Prepubertal gynecomastia following topical application of estrogen containing ointment. Helv Paediatr Acta 1983; 38: 361–366.
- 11 Felner EI, White PC: Prepubertal gynecomastia: indirect exposure to estrogen cream. Pediatrics 2000; 105: E55.
- 12 Kunz GJ, Klein KO, Clemons RD et al.: Virilization of young children after topical androgen use by their parents. Pediatrics 2004; 114: 282–284.
- 13 Brachet C, Vermeulen J, Heinrichs C: Children's virilization and the use of a testosterone gel by their fathers. Eur J Pediatr 2005; 164: 646–647.
- 14 Cavender RK, Fairall M: Precocious puberty secondary to topical testosterone transfer: a case report. J Sex Med 2011; 8: 622–626.
- 15 Martinez-Pajares JD, Diaz-Morales O, Ramos-Diaz JC, Gomez-Fernandez E: Peripheral precocious puberty due to inadvertent exposure to testosterone: case report and review of the literature. J Pediatr Endocrinol Metab 2012; 25: 1007–1012.
- 16 Nelson D, Ho J, Pacaud D, Stephure D: Virilization in two pre-pubertal children exposed to topical androgen. J Pediatr Endocrinol Metab 2013; 26: 981–985.
- 17 Ramos CO, Macedo DB, Bachega T et al.: Premature pubarche due to exogenous testosterone gel or intense diaper rash prevention cream use: a case series. Horm Res Paediatr 2019; 91: 411–415.
- 18 Azova S, Wolfsdorf J: Precocious sexual development in a male toddler caused by unrecognized transdermal exposure to testosterone: case report and review of the literature. J Pediatr Endocrinol Metab 2021; 34: 675–678.
- 19 Stephen MD, Jehaimi CT, Brosnan PG, Yafi M: Sexual precocity in a 2-year-old boy caused by indirect exposure to testosterone cream. Endocr Pract 2008; 14: 1027–1030.
- 20 Besins Healthcare Germany GmbH: Fachinformation „Gynokadin® Dosiergel“. Stand: Dezember 2021.

Hinweise auf klinische Symptome einer akzidentellen Übertragung (21). Inzwischen wurde die Fachinformation von Gynokadin® Dosiergel sowie weiterer Estradiol-haltiger Arzneimittel zur topischen Anwendung aktualisiert und spezifische Symptome einer akzidentellen Übertragung auf Kinder ergänzt (3). Nach Auskunft des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) war dies das Ergebnis einer routinemäßigen Überprüfung von Daten zur Sicherheit Estradiol-haltiger Arzneimittel (ausgenommen solcher zur Anwendung im weiblichen Genitalbereich) durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (22).

Fazit

Wenn bei präpubertären Kindern Zeichen einer frühzeitigen Pubertät auftreten, sollten nicht nur verschiedene Erkrankungen differenzialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden, sondern auch die versehentliche Applikation von hormonhaltigen Gels, Cremes, Salben etc., entweder durch die Kinder selbst oder durch indirekte Übertragung von anwendenden Eltern/engen Bezugspersonen auf die Kinder (10–12;18;19). Da Eltern, möglicherweise aus Unwissenheit, manchmal nicht bei der ersten Befragung über die Anwendung derartiger Hormonpräparate berichten, sollte ggf. mehrfach und ggf. auch bei den Großeltern und anderen engen Bezugspersonen nachgefragt werden (8;10;13). Da gerade Androgen-haltige Präparate zur Steigerung der Libido oder Muskelkraft auch im Internet bezogen werden können (12), sollte gezielt auch danach gefragt werden. Anwenderinnen und Anwender topisch zu applizierender Hormonpräparate sollten über die Gefahr der Übertragung auf Dritte informiert werden, insbesondere wenn sie regelmäßigen engen Kontakt zu Kindern haben. Ggf. sollte eine andere zugelassene Applikationsstelle oder eine alternative Applikationsform, z. B. Pflaster, gewählt werden. Zu beachten ist, dass eine akzidentelle Übertragung von Hormonpräparaten auch auf Haustiere beschrieben ist und bei diesen ebenfalls Symptome verursachen kann (2).

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.

21 Besins Healthcare Germany GmbH: Fachinformation „Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g Gel“. Stand: November 2021.

22 European Medicines Agency (EMA): Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh). Draft minutes for the meeting on 20–21 April 2022: https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Mediciines/CMD_h/_Agendas_and_Minutes/Minutes/2022_04_CMDh_Minutes.pdf (letzter Zugriff: 15. Dezember 2022). Amsterdam, 10. Juni 2022.

COVID-19-Rebound unter Paxlovid™: aktuelle Entwicklungen

Wir haben im AVP-Heft 4 im Dezember 2022 über ein mögliches COVID-19-Rebound nach der Einnahme von Paxlovid™ berichtet ([Rebound-Phänomen nach Einnahme von Paxlovid™](#)). Zu diesem Zeitpunkt gab es in der europäischen Produktinformation von Paxlovid™ (im Gegensatz zur US-amerikanischen) keine Angaben über einen möglichen Rebound der viralen RNA.

Im Januar 2023 befasste sich das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA mit dem Thema und empfahl eine Anpassung der europäischen Produktinformation (1) (siehe Kasten).

Auszug aus der Fachinformation zu Paxlovid™ (2)

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Wiederanstieg der Viruslast und behandlungsbedingte Mutationen

In einer Untergruppe von mit Paxlovid und Placebo behandelten Teilnehmern der Studie EPIC-HR wurde an Tag 10 und/oder Tag 14 ein Wiederanstieg viraler RNA im Nasensekret nach der Behandlung unabhängig von COVID-19-Symptomen beobachtet. Ein Wiederanstieg der Viruslast trat in der Studie EPIC-HR sowohl bei mit Paxlovid behandelten Teilnehmern als auch bei unbehandelten (Placebo-) Teilnehmern auf, jedoch war die Inzidenz im Paxlovid-Arm höher (6,96 % gegenüber 4,08 %). Bislang werden der Wiederanstieg der Viruslast und das Wiederauftreten von COVID-19-Symptomen nicht mit einer schwereren Erkrankung oder dem Auftreten einer Resistenz in Verbindung gebracht.

Aktuell wurde eine retrospektive Kohortenstudie aus Hong Kong veröffentlicht, die das Rebound-Phänomen nach Paxlovid™ untersucht hat (3). Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit bestätigter COVID-19-Diagnose in Hong Kong, China, die zwischen 26. Februar und 3. Juli 2022 (während der Omicron-BA.2.2-Variantenwelle) hospitalisiert waren und keine Sauerstoffbehandlung benötigten. Die Patienten erhielten Molnupiravir (800 mg 2 x tgl. für 5 Tage), Nirmatrelvir/Ritonavir (Nirmatrelvir 300 mg/ Ritonavir 100 mg 2 x tgl. für 5 Tage) oder keine antivirale Therapie (Kontrollgruppe). Ein Wiederanstieg der Viruslast war definiert als eine Verringerung des Cycle-threshold (Ct)-Wert bei einem quantitativen RT-PCR-Test (≥ 3) zwischen zwei aufeinanderfolgenden Messungen, wobei diese Verringerung bei einer unmittelbar darauf folgenden Ct-Messung (bei Patienten mit ≥ 3 Ct-Messungen) aufrechterhalten worden sein sollte.

Anhand von logistischen Regressionsmodellen wurden prognostische Faktoren für einen Rebound identifiziert und der Zusammenhang zwischen dem Rebound und einem zusammengesetzten klinischen Endpunkt aus Tod, Aufnahme auf der Intensivstation oder Beginn einer invasiven mechanischen Beatmung bewertet.

Eingeschlossen wurden 4592 Patienten: 1998 Frauen und 2594 Männer. Zu einem Rebound der Viruslast kam es bei 16 von 242 Patienten (6,6 %; 95 % Konfidenzintervall [CI] 4,1–10,5), die Nirmatrelvir/Ritonavir erhielten, bei 27 von 563 (4,8 %; 95 % CI 3,3–6,9), die Molnupiravir erhielten, und bei 170 von 3787 (4,5 %; 95 % CI 3,9–5,2) in der Kontrollgruppe. Der Unterschied zwischen den drei Gruppen war nicht statistisch signifikant. Unabhängig von der antiviralen Behandlung war allerdings eine Immunsuppression mit

Dicheva-Radev, S.

Zieschang, M.

Literatur

1 European Medicines Agency (EMA): European Public Assessment Report: Paxlovid – Procedural steps taken and scientific information after the authorisation: https://www.ema.europa.eu/documents/procedural-steps-after/paxlovid-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf (letzter Zugriff: 22. März 2023). Stand: 7. März 2023.

2 European Medicines Agency (EMA): European Public Assessment Report: Paxlovid – Anhang 1: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_de.pdf (letzter Zugriff: 22. März 2023). Stand: 7. März 2023.

3 Wong CKH, Lau KTK, Au ICH et al.: Viral burden rebound in hospitalised patients with COVID-19 receiving oral antivirals in Hong Kong: a population-wide retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2023; S1473-3099(22)00873-8.

einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Rebounds verbunden (Nirmatrelvir/Ritonavir: Odds Ratio [OR] 7,37; 95 % CI 2,56–21,26; $p = 0,0002$; Molnupiravir: 3,05; 95 % CI 1,28–7,25; $p = 0,012$; Kontrolle: 2,21; 95 % CI 1,50–3,27; $p < 0,0001$). Bei den Patienten, die Nirmatrelvir/Ritonavir erhielten, war die Wahrscheinlichkeit eines Rebounds höher bei Patienten im Alter von 18–65 Jahren (im Vergleich zu > 65 Jahren; OR: 3,09; 95 % CI 1,00–9,53; $p = 0,050$), bei Patienten mit hoher Komorbidität (Score > 6 auf dem Charlson Comorbidity Index; OR: 6,02; 95 % CI 2,09–17,38; $p = 0,0009$) und bei Patienten, die gleichzeitig Kortikosteroide einnahmen (OR: 7,51; 95 % CI 1,67–33,82; $p = 0,0086$). In dieser Gruppe war die Wahrscheinlichkeit eines Rebounds bei Patienten, die nicht vollständig geimpft waren, geringer (OR: 0,16; 95 % CI 0,04–0,67; $p = 0,012$). Bei Patienten, die Molnupiravir erhielten, war die Wahrscheinlichkeit eines Rebounds bei Patienten im Alter von 18–65 Jahren (OR: 2,68; 95 % CI 1,09–6,58; $p = 0,032$) oder bei gleichzeitiger Einnahme von Kortikosteroiden (OR: 3,11; 95 % CI 1,23–7,82; $p = 0,016$) erhöht. Das Auftreten eines Rebounds war nicht mit dem zusammengesetzten Endpunkt (Tod, Aufnahme auf die Intensivstation oder Beginn einer invasiven mechanischen Beatmung) ab Tag 5 der Nachbeobachtung assoziiert.

Bewertung und Fazit

Neben den zahlreichen Fallberichten zu COVID-19-Rebounds nach Paxlovid™ stammen die Daten dazu – abgesehen von der Zulassungsstudie EPIC-HR – vor allem aus retrospektiven Kohortenstudien. Die meisten davon kommen zudem aus der Zeit, als die Omicron-BA.2.2-Variante dominierte. Auch fehlt immer noch eine Standarddefinition des COVID-19-Rebounds und muss noch festgelegt werden. Daher ist die Häufigkeit des COVID-19-Rebounds mit und ohne orale Virustatika auch nach der Studie aus Hong Kong völlig unklar. Unklar ist auch, ob es an der virustatischen Behandlung liegt oder es sich um einen natürlichen Verlauf der COVID-19-Infektion handelt und ob vollständig immunisierte (bzw. zweifach geboosterte) Personen seltener davon betroffen sind als nicht bzw. nicht vollständig immunisierte.

Diese aktuelle Kohortenstudie deutet darauf hin, dass ein COVID-19-Rebound mit oder ohne orale antivirale Behandlung auftreten kann und nicht besonders häufig ist. In bestimmten Patientensubgruppen wurde eine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines Rebounds gefunden. Ein Rebound der Viruslast schien nicht mit schwerwiegenden klinischen Folgen assoziiert zu sein. Die Studie hat aber auch zahlreiche Limitationen. Es handelt sich um eine retrospektive Routinedatenauswertung anhand dokumentierter Ct-Werte ohne Kenntnis der genauen Omicron-Subvariante, die die Infektion verursacht hat, und ohne weitere Informationen zur Quantifizierung der Viruslast. Das Fehlen von SARS-CoV-2-Sequenzierungsdaten lässt daher nicht den Ausschluss behandlungsresistenter Mutationen zu sowie auch nicht die Differenzierung zwischen einem Rückfall oder einer Reinfektion. Auch beschreiben die Autoren selbst mögliche Selektionsverzerrungen der Daten: Es handelte sich um eine sehr kleine Stichprobe und es wurden ausschließlich hospitalisierte Patienten eingeschlossen: Ihre genauen Risikofaktoren werden nicht thematisiert. Weiterhin ist es unklar, ob die eingeschlossenen Patienten ausschließlich aufgrund einer COVID-19-Infektion hospitalisiert worden waren. Daher ist die externe Validität der Studienergebnisse als sehr eingeschränkt anzusehen.

Es kann nur geschlussfolgert werden, dass weitere Studien erforderlich sind, um das Risiko eines Rebounds nach Paxlovid™-Einnahme, insbesondere in Abhängigkeit von einzelnen Komorbiditäten und klinischen Bedingungen, genau abzuschätzen. Auch die möglichen Mechanismen des Rebounds und die Auswirkungen der antiviralen Therapie (Dosierung, Dauer und Zeitpunkt) auf den Rebound sind weiterhin zu untersuchen.

Verdachtsfälle von Nebenwirkungen unter Paxlovid™ sollten der AkdÄ mitgeteilt werden.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt

Aktuelles zu Methotrexat-haltigen Arzneimitteln

Methotrexat und das Risiko für Medikationsfehler

Im März 2018 wurde aufgrund von weiterhin eingehenden Fallmeldungen über Medikationsfehler im Zusammenhang mit der Anwendung von Methotrexat mit zum Teil schwerwiegenden Folgen ein europäisches Risikobewertungsverfahren eingeleitet. Damit sollten Maßnahmen zur weiteren Minimierung von Anwendungsfehlern erarbeitet werden. Bei den berichteten Medikationsfehlern handelte es sich vor allem um Dosierungsfehler wie die versehentlich tägliche statt wöchentliche Einnahme bei der Behandlung entzündlicher Autoimmunerkrankungen wie Arthritis oder Psoriasis (1).

Zu den risikominimierenden Maßnahmen, die EU-weit eingeführt wurden, gehören:

- Visueller Warnhinweis auf der Verpackung und auf dem inneren Behältnis, um die Aufmerksamkeit der Patienten für das wöchentliche Dosierungsschema in diesen Indikationen zu erhöhen.
- Methotrexat-haltige Tabletten in nicht abgeteilten, größeren Behältnissen wie z. B. Flaschen oder Röhrchen werden durch Blisterpackungen ersetzt, da Medikationsfehler auch im Zusammenhang mit der Verpackung der Tabletten in nicht abgeteilten größeren Behältnissen standen. Damit ist auch eine Nachverfolgung der Anzahl der darin noch enthaltenen Tabletten erleichtert.
- Änderungen der Produktinformation: Methotrexat sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Anwendung von Methotrexat und einem vollumfänglichen Verständnis der Risiken einer Methotrexat-Therapie verschrieben werden, um das Risiko für Verschreibungsfehler aufgrund unzureichender Kenntnis des wöchentlichen Dosierungsschemas zu minimieren. Auch ist die Anwendung von oralen Methotrexat-haltigen Darreichungsformen auf Patienten zu beschränken, die oder deren Pflegekräfte in der Lage sind, das einmal wöchentliche Dosierungsschema zu befolgen.
- Einführung von Schulungsmaterial für Angehörige der Heilberufe (online verfügbar: [Checkliste für Angehörige der Heilberufe](#)).
- Einführung einer sogenannten Patientenkarte, die dem Patienten mit jeder Arzneimittelpackung zur Verfügung gestellt wird, damit er regelmäßig daran erinnert wird, dass dieses Arzneimittel nur einmal wöchentlich anzuwenden ist (Abbildung 1).
- Rote-Hand-Brief zur Information der Angehörigen der Heilberufe über die neuen Empfehlungen und die vereinbarten risikominimierenden Maßnahmen ([Rote-Hand-Brief vom 25.11.2019](#)).

Ein weiteres Ergebnis des europäischen Risikobewertungsverfahrens zu Methotrexat ist die Trennung der kombinierten Zulassungen für mindestens eine Indikation, die eine einmal wöchentliche Behandlung erfordert (z. B. rheumatologische/dermatologische Erkrankungen oder Morbus Crohn) und eine onkologische Indikation, sodass sie keine gemeinsamen Produktinformationstexte mehr enthalten.

Die Firma Medac hat vor diesem Hintergrund nun für das Einzige ihrer in Deutschland zugelassenen Produkte mit derartig kombinierten Indikationen Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung (in Durchstechflaschen) statt der intendierten Trennung der Indikationen

Literatur

- 1 Diesinger C, Seifert K, Kayser C, Lütkehermölle W: Methotrexat und das Risiko für Medikationsfehler. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2019, 4: 4-13.

eine Streichung der Autoimmunindikation (hier „schwere Form der Psoriasis vulgaris [...]“) für das Produkt im November 2022 erwirkt.

Diese Patientenkarte ist nur **für Patienten** bestimmt, die ein **methotrexathaltiges Arzneimittel** zur Behandlung von Indikationen **anwenden**, die eine einmal wöchentliche Dosierung erfordern, z.B. rheumatische/dermatologische Erkrankungen oder Morbus Crohn.

Wenn Sie Methotrexat gegen eine der oben genannten Erkrankungen anwenden, dürfen Sie **Methotrexat nur einmal pro Woche** einnehmen.

Tragen Sie den Wochentag der Einnahme (vollständig ausgeschrieben) ein:

Nehmen Sie **nicht mehr als die verschriebene Dosis** ein.

Eine **Überdosierung kann zu schwerwiegenden und möglicherweise tödlichen Nebenwirkungen** führen. Symptome einer Überdosis sind z.B. Halsschmerzen, Fieber, Geschwüre im Mund, Durchfall, Erbrechen, Hautausschlag, Blutungen und ungewöhnliches Schwächegefühl. **Wenn Sie vermuten, mehr als die verschriebene Dosis**

Patientenkarte

Methotrexathaltige Arzneimittel

Erinnerung für Patienten

Name der Ärztin/des Arztes

Telefonnummer

Version 01, 11/19

eingegenommen zu haben, wenden Sie sich sofort an einen Arzt.

Zeigen Sie diese Karte stets allen medizinischen Fachkräften, die nicht mit Ihrer Methotrexat-Behandlung vertraut sind, um sie über die einmal wöchentliche Anwendung zu informieren (z.B. bei Einweisung in ein Krankenhaus oder Wechsel der Pflegekraft).

Weitere Informationen finden Sie in der Gebrauchsinformation, die der Packung beiliegt.

Abbildung 1: Patientenkarte: Methotrexathaltige Arzneimittel (2)

Das Produkt Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung (in Durchstechflaschen) mit der Zulassungsnummer 80379.00.00 steht daher nur noch für onkologische Indikationen zur Verfügung. Ein Warnhinweis auf der Umverpackung wie er für die Indikationen bei Autoimmunerkrankungen vorgesehen war [Nur einmal wöchentlich anwenden am [...] (Wochentag der Anwendung ungekürzt einfügen)] entfällt daher.

Das Ziel ist weiterhin, dass keine Methotrexat-haltigen Arzneimittel zur Verfügung stehen, zu denen fehleranfällige kombinierte Produktinformationstexte sowohl für die tägliche als auch die einmal wöchentliche Anwendung vorliegen.

2 Patientenkarte "Methotrexathaltige Arzneimittel": https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/Methotrexat-harmonisiert-patienten.pdf?__blob=publicationFile. Letzter Zugriff: 22. März 2023.

AVP@baek.de

Vor 10 Jahren

Was uns vor genau 10 Jahren bewegte? Das finden Sie im AVP-Archiv heraus:

<https://www.akdae.de/arzneimitteltherapie/avp/ausgaben>.

Hier eine kleine Auswahl aus der Januarausgabe des Jahres 2013:

Das aktuelle Thema

In der ersten AVP-Ausgabe des Jahres 2013 ging es dabei um ein individuelles Vorgehen bei der Behandlung der Hypertonie. Man versprach sich bald mehr von genetischen Befunden zu profitieren und danach die Behandlung individuell ausrichten zu können. 10 Jahre später gilt das Fazit weiterhin: „Beim Einsatz von Antihypertensiva ist unter Berücksichtigung von Verträglichkeit und einer eventuellen Wirkung auf Hypertonie begleitende Erkrankungen nach wie vor ein Vorgehen nach dem Prinzip von Versuch und Irrtum rational.“

Das aktuelle Thema

Individualisierte Entscheidungen bei der Behandlung der Hypertonie*

Herz-Kreislauf-Erkrankungen werden erfolgreich sowohl auf Bevölkerungsebene als auch auf Individualebene bekämpft. Ein kombiniertes Vorgehen ließ im Laufe der letzten 40 Jahre in den Industrienationen die Inzidenz kardiovaskulärer Todesfälle dramatisch sinken, in den USA um fast 75 % von jährlich etwa 4,5 pro 1000 Einwohner auf 1,2 % (1). Eine Reihe von Erkrankungseigenschaften hat hierzu beigetragen. Aktuell richten sich die größten Erwartungen auf genetische Befunde mit sich hieraus entwickelnden Interventionen oder Entscheidungen über vorhandene Interventionsmöglichkeiten. Zurzeit lautet die nüchterne Bilanz für kardiovaskuläre Erkrankungen jedoch: Die Anwendung dieser Befunde zur Voraussage des Risikos, zur Prävention und zur Behandlung von Krankheit ist voreilig und bedarf noch beträchtlicher Forschungen (2). So bleiben Maßnahmen auf Bevölkerungsebene weiter in der Diskussion: z. B. in Schwellen- und Entwicklungsländern die Gabe einer kardiovaskulär protektiven „Polypill“ an alle über 54-Jährige. Wohlhabende Länder können sich dagegen der Nachfrage einer individualisierten Medizin stellen. Es gilt, die nach Studienergebnissen hohen NNT, um ein einziges kardiovaskuläres Ereignis zu verhindern, zu senken. Hohe NNT sind gleichbedeutend mit einer hohen Zahl nutzlos Behandelter, die zudem die Mehrzahl der unerwünschten Wirkungen einer Medikation zu tragen haben.

Durch genetische Charakterisierung sind wir heute in der Lage, uns der faktischen Einmaligkeit eines Menschen naturwissenschaftlich zu nähern. Ihre reproduzierbare Beschreibung als jeweils nahezu singuläre Kombination genetischer und epigenetischer Eigenschaften ist möglich geworden. Dies heißt jedoch nicht, dass jede Form von Medizin, die genetische Eigenschaften eines Menschen berücksichtigt, eine spezifisch für ein Individuum geeignete Medizin ist.

Auch hier sind in der Regel Erfahrungen an Gruppen mit Individuen gleicher Eigenschaften wegführend. Der synonyme Gebrauch von genomorientierter und individualisierter (sogar personalisierter) Medizin ist eine – häufig werberisch verwendete – Irreführung.

Wie bei anderen Erkrankungen gilt als erste Regel einer individualisierten Medizin beim Hochdruck eine Strategie der Zuordnung des einzelnen Patienten zu jener kleinstmöglichen Schnittmenge von Patientenuntergruppen mit gleichem Krankheitsbild, für die wissenschaftliche Aussagen oder zumindest vorwissenschaftliche Erfahrungen mit therapeutischer Konsequenz vorliegen. So kann zum Beispiel der 46-jährige Hypertoniker Herr M. gleichzeitig verschiedenen Untergruppen zugeordnet werden: erstens jener mit hohem kardiovaskulärem Gesamtrisiko, zweitens jener mit sekundärer endokriner Hypertonie nämlich primärem Aldosteronismus, drittens jener mit hohen Blutdruckwerten in der Nacht (Non-Dipper), viertens vielleicht in Zukunft jener genetischen Untergruppe mit der Variante GG des Single Nucleotide Polymorphismus (SNP) rs3758785 im Bereich von Chromosom 11q21, einem Polymorphismus in der Nähe eines Rezeptorgens, das für die Wirkung des Vasokonstriktors Substanz Y Bedeutung haben könnte.

Für jede dieser Untergruppen von Hypertoniepatienten liegen therapeutisch relevante klinisch-wissenschaftliche Befunde vor, die für den einzelnen Patienten Wahrscheinlichkeitsaussagen über Therapiefolgen zulassen. Aber selbst für eine Volkskrankheit wie dem Hochdruck findet sich keine Therapiestudie, deren Probanden sämtliche Eigenschaften unseres Patienten aufweisen.

Als Konsequenz ergibt sich als zweite Regel: Darüber hinaus beobachtet eine

individualisierte Medizin sorgfältig vergleichend den Krankheitsverlauf des einzelnen Patienten unbehandelt und unter – falls notwendig wechselnder – Therapie. Der objektivierende Vergleich erwünschter sowie unerwünschter Veränderungen des Krankheitsverlaufs macht den Patienten zur seiner eigenen Kontrollperson. Hieraus abgeleitete verallgemeinernde Aussagen sind Hypothesen mit zahlreichen Möglichkeiten der Erkenntnis, aber auch des Irrtums.

Als Beitrag zu einer individualisierten Hochdrucktherapie werden im Folgenden unter Berücksichtigung genetischer Perspektiven einige wichtige und neuere Erkenntnisse zu den im Fallbeispiel genannten vier Aspekten der Therapieentscheidung dargestellt.

Hochdruck und kardiovaskuläres Gesamtrisiko

Wenn nicht bereits Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingetreten sind, die in jedem Fall ein hohes Risiko für weitere Ereignisse anzeigen, erlaubt eine Reihe von Instrumenten (Framingham, PROCAM, SCORE u. a.) eine Abschätzung des kardiovaskulären Risikos an Hand der Blutdruckhöhe und der Ausprägung anderer Risikofaktoren (Lipid- und Zuckerstoffwechsel, Rauchgewohnheiten, Alter und Geschlecht). Diese Instrumente basieren auf Beobachtungen an unterschiedlichen Kohorten zu verschiedenen Zeiten in unterschiedlichen Regionen der industrialisierten Welt. Die seit 50 Jahren bekannten Hauptrisikofaktoren haben sich dabei immer wieder bestätigt, wenn auch die Größe ihres Einflusses Unterschiede aufweist. Obgleich die Unschärfe (Varianz) der ermittelten

* Herrn Prof. Dr. med. Klaus Dietrich Bock, Kreuth, ehemaliges Vorstandsmitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, zum 90. Geburtstag gewidmet.

Zitate

Bereits 2013 warnten wir vor dem Einsatz von Hydroxyethylstärke (HES): „Hydroxyethylstärke ist Ringer-Azetat in der Indikation „Behandlung der schweren Sepsis“ unterlegen. Auch bei der allgemeinen Indikation „Flüssigkeitsersatz bei Patienten einer Intensivstation“ ist Hydroxyethylstärke wegen häufigerer Nierenschäden eher nachteilig.“ Trotz der Einschränkung der Anwendung von HES-haltigen Infusionslösungen im Jahr 2013 und der Einführung weiterer umfassender Maßnahmen im Jahr 2018 zeigte sich 2022, dass die Produktinformationen, einschließlich der Kontraindikationen, weiterhin in hohem Maße nicht beachtet werden. Infolgedessen wurde das vorläufige Ruhen der Zulassungen HES-haltiger Infusionslösungen in der EU angeordnet (vgl. [Rote-Hand-Brief vom 01.07.2022](#)).

Tabelle 1: Arzneimittelvergleich

Substanz	Handelsnamen	Erfolg bezogen auf 1000 Patientinnen	Therapieabbruch wegen UAW bei 1000 Patientinnen
Fesoterodin	Toviaz®	130	31
Tolderodin	Detrusitol®	85	nicht angegeben
Oxybutynin	Drisdase®, Kentera®, 3,5 mg/24 Std. als transdermales Pflaster, Generika	114	63
Solifenacin	Vesikur®	107	13
Trospiumchlorid	Spasmex®, Trosipic®, Urivesc®	114	18

kann bei einer anderen erträglicher erscheinen.

Deutlich wird jedenfalls, dass man nur einer sehr beschränkten Zahl von Frauen mit einer solchen Medikation helfen kann. Die Metaanalyse bestätigt das, was mancher Arzt schon erfahren musste. Folglich sollte der beratende Arzt (Praktiker, Urologe, Gynäkologe) darauf verweisen, dass es heute für dieses Beschwerdebild ein Operationsverfahren gibt, die mittlere Spannungsschlinge, ein inzwischen weitgehend standardisiertes Verfahren (2). Es gibt zu diesem Vorgehen ausreichend lange Nachbeobachtungszeiten, und die Ak-

zeptanz ist hoch. In diesen Tagen erschien eine Arbeit (3), die noch einmal den Nutzen dieser Operation in Hinblick auf die Inkontinenz unterstreicht.

Literatur:

1. Shamlan T, Wyman JF, Ramakrishnan R et al.: Benefits and harms of pharmacologic treatment for urinary incontinence in women: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012; 156: 861–10.
2. Albers P, Heidenreich A (Hrsg.): Standardoperationen in der Urologie. 1. Aufl.; Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2006.

FAZIT

Bei der Harninkontinenz der Frau ist mit einer medikamentösen Behandlung nur einer geringen Zahl von Patientinnen zu helfen. Große Unterschiede sowohl in der Wirksamkeit als auch in der Verträglichkeit scheinen zwischen den verschiedenen fünf Substanzen, die im Handel sind, nicht zu bestehen (siehe Tabelle). Dies bedeutet, dass ein heute standardisiertes operatives Verfahren (die mittlere Spannungsschlinge) in jedem Falle diskutiert werden sollte.

3. Wei JT, Nygaard I, Richter HE et al.: A midurethral sling to reduce incontinence after vaginal prolapse repair. *N Engl J Med* 2012; 366: 2358–2367.

Interessenskonflikte

Ein Interessenskonflikt wird von beiden Autoren verneint.

Dr. med. W. Buchwald, Darmstadt
Prof. Dr. med. D. Höfler, Darmstadt
dhoeffler@t-online.de

Hydroxyethylstärke bei schwerer Sepsis – nicht verwenden!

Der Gedanke, den Verlust an intravasalem Volumen mit Hilfe kolloidaler Lösungen zu kompensieren, geht bis in die fünfziger Jahre zurück. Die Präparate Macrodex® und Rheomacrodex® wurden in Deutschland vom Markt genommen, da das darin enthaltene Kolloid (Dextran) in verschiedenen Organen gespeichert wird und dadurch nachteilige Effekte bewirkt wurden. Außerdem konnte es schwere anaphylaktische Reaktionen hervorrufen. Die Hydroxyethylstärke (HES) ist aber nach wie vor im Handel. In einer großen randomisierten, pro-

spektiven, doppelblinden, polyzentrischen Studie wurde jetzt geprüft, ob diese Substanz der einfachen Ringer-Azetat-Lösung über- oder unterlegen ist. Untersucht wurden 798 Patienten. Bei der Randomisierung ergaben sich bezüglich der Ursachen der Sepsis, des Alters und des Geschlechtes praktisch keine Unterschiede. Die Ergebnisse der Studie zeigt folgende Tabelle (1). Die Kaplan-Meier-Kurve (1) zeigt, dass beide Behandlungsmethoden in den ersten zehn Tagen kaum einen Unterschied ergeben, dass die Kurven aber da-

nach auseinanderstreben. Die Autoren führen dies u. a. darauf zurück, dass die Nierenersatztherapie mit all ihren Komplikationen in der Gruppe der HES-Patienten häufiger notwendig war. Sicher spielen auch die häufigeren Blutungen eine wichtige Rolle. Wie dem auch sei: es bleibt der Schluss, dass man zur Verwendung von HES in dieser Indikation nicht raten kann. Wie es sich mit anderen Derivaten der Hydroxyethylstärke oder mit anderen kolloidalen Volumenersatzmitteln wie zum Beispiel Gelafundin® verhält, ist wohl offen.

Arzneimittel – kritisch betrachtet

„In einer umfangreichen Metaanalyse von insgesamt 82 randomisierten und kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von Probiotika in der Vermeidung und Behandlung einer Antibiotika-induzierten Diarrhoe zeigte sich, dass ein unterstützender Effekt von Probiotika zur Prophylaxe und Therapie Antibiotika-assoziiierter Darmstörungen bei Antibiotikagabe nicht von der Hand zu weisen. Zumindest wird man einen schädlichen Effekt nicht unterstellen können, sodass ein Versuch gerechtfertigt und das Prinzip *primum nil nocere* gewahrt ist.“ Ob wir dies heute noch so schreiben würden? Dem möchten wir in den nächsten Ausgaben in einer Artikelserie zum Mikrobiom nachgehen.

2. Licht RW: Lithium: still a major option in the management of bipolar disorder. *CNS Neurosci Ther* 2012; 18: 219–226.

3. Lewitzka U, Bauer M, Felber W, Müller-Oerlinghausen B: Suizidprophylaktische Wirkung von Lithium: Aktueller Forschungsstand und Implikationen für die Therapie affektiver Störungen. *Nervenarzt* 2012; Epub ahead of print.

4. Grof P, Müller-Oerlinghausen B: A critical appraisal of lithium's efficacy and effectiveness: the last 60 years. *Bipolar Disord* 2009; 11 Suppl 2: 10–19.

5. Zieschang M, Bschor T: Lithium und die Niere. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2010; 37: 89–92.

6. Ibbeken C, Becker JU, Baumgärtel MW: Nephrologische Nebenwirkungen einer Langzeittherapie mit Lithium. *Dtsch Med Wochenschr* 2012; 137: 143–148.

gen einer Langzeittherapie mit Lithium. *Dtsch Med Wochenschr* 2012; 137: 143–148.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Univ. Prof. em. Dr. B. Müller-Oerlinghausen, Berlin
Bruno.mueller-oerlinghausen@web.de

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Probiotika, sind sie doch nützlich?

Antibiotika können bei bis zu 30 % der behandelten Patienten gastrointestinale Störungen hervorrufen. Die Symptomatik reicht von harmlosen, sich selbst limitierenden Durchfällen bis hin zur schweren Antibiotika-assoziierten Diarrhoe (AAD) und zur Colitis (AAC), verursacht durch ein Überwachen von Clostridium difficile. „Probiotika“ sind im allgemeinen harmlose lebende Mikroorganismen, von denen angenommen wird, dass sie bei Einnahme in Form von sogenannten Symbiotika, d. h. zusammen mit unverdaulichen Nahrungsbestandteilen, sog. Präbiotika, einen positiven Einfluss auf die Darmflora haben. Präbiotika sind nicht verdauliche Lebensmittelbestandteile, die ihren Wirt günstig beeinflussen, indem sie das Wachstum und/oder die Aktivität einer oder mehrerer Bakterienarten im Dickdarm gezielt anregen. Präbiotika gehören neben Probiotika zu den häufigsten Lebensmittelzusätzen. Die meisten potentiellen Präbiotika sind Kohlenhydrate, aber auch Nicht-Kohlenhydrate werden als Präbiotika verwendet. Sie erhalten oder erneuern angeblich die Mikrobiologie des Darmes während bzw. nach einer Antibiotika-Behandlung.

In einer groß angelegten Metaanalyse von S. Hempel et al. (1) sollte die Evidenz einer Probiotika-Therapie zur Prävention und zur Behandlung einer Antibiotika-assoziierten Diarrhoe (AAD) ermittelt werden. Zu diesem Zweck wurden durch unabhängige Wissenschaftler zwölf einschlägige elektronisch zugängliche Datensammlungen im Zeitraum von deren Gründung bis Februar 2012 zur genannten Fragestellung bearbeitet und sämtliche randomisierten Studien mit Probiotika (enthaltend Lactobazillus, Bifidobacterium, Saccharomyces, Streptokokkus, Enterokokkus und/oder Bacillus cereus u. a.) ausgewertet.

Insgesamt wurden so 82 randomisierte und kontrollierte Studien überprüft. In den meisten Studien wurde Lactobazillus entweder alleine oder in Kombination mit anderen Genera verwendet. Die Metaanalyse umfasste insgesamt 11.811 teilnehmende und verwertbare Probanden/Patienten und ergab einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Prävention bzw. Behandlung der AAD mit Probiotika im Vergleich zu den Patienten ohne Probiotika-Gabe ($p = < 0,001$). Es fanden sich allerdings keine systematischen d. h. statistisch relevanten Unterschiede in den Ergebnissen der analysierten Studien z. B. in Bezug auf Alter, Indikationen für eine Antibiotika-Behandlung, Dauer der Antibiotikatherapie etc. Insgesamt waren auch nur wenige klinische Studien mit Probiotika ausreichend statistisch gepowert.

Die Autoren schließen aus dieser Analyse dennoch, dass Probiotika tatsächlich sowohl Häufigkeit als auch Auftreten einer AAD nach oder während einer Antibiotika-Behandlung reduzieren bzw. verhindern können. Dabei muss in weiteren Untersuchungen geklärt werden, welche

Die Autoren schließen aus dieser Analyse dennoch, dass Probiotika tatsächlich sowohl Häufigkeit als auch Auftreten einer AAD nach oder während einer Antibiotika-Behandlung reduzieren bzw. verhindern können. Dabei muss in weiteren Untersuchungen geklärt werden, welche

FAZIT

Betrachtet man diese außerordentlich umfangreiche Metaanalyse von insgesamt 82 randomisierten und kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von Probiotika in der Vermeidung und Behandlung einer AAD (antibiotika-induzierten Diarrhoe) und sieht man dies auch im Kontext mit einer früheren Darstellung in AVP (2), dann ist ein unterstützender Effekt von

Probiotika zur Prophylaxe und Therapie Antibiotika-assoziiierter Darmstörungen bei Antibiotikagabe nicht von der Hand zu weisen. Zumindest wird man einen schädlichen Effekt nicht unterstellen können, sodass ein Versuch gerechtfertigt und das Prinzip *primum nil nocere* gewahrt ist.



Upadacitinib bei Colitis ulcerosa: Eine Leserbriefdiskussion über den Begriff „Reservetherapeutikum“

Upadacitinib (Rinvoq®) ist seit Juli 2022 zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit einer mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Im Rahmen des Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Upadacitinib hat die AkdÄ eine Stellungnahme erstellt. Eine Zusammenfassung dieser Stellungnahme wurde im AkdÄ-Newsletter 1/2023 publiziert: <https://www.akdae.de/stellungnahmen/amnog-fruehe-nutzenbewertung-nach-35a-sgb-v/wirkstoffe-a-z/newsdetail/upadacitinib>.

Zu diesem Newsletter erhielt die AkdÄ von Prof. Dr. Axel Dignass, einem der beiden Erstautoren der deutschen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der CU, einen Leserbrief. Im Folgenden wird der Leserbrief von Prof. Dignass und die Antwort der AkdÄ wiedergegeben.

Rosien, U.

Einhart, N.

Leserbrief von Professor Dignass

In Ihrem Newsletter vom 09.01.2023 (Stellungnahme der AkdÄ zu Upadacitinib (Rinvoq®) – frühe Nutzenbewertung § 35a SGB V) schreiben Sie „[...]“. Zudem stellt Upadacitinib aufgrund des Risikos schwerer Nebenwirkungen ein Reservetherapeutikum dar, das erst nach Versagen der Biologika eingesetzt wird. [...]“.

Diese Feststellung möchte ich gerne kommentieren, denn ich halte sie für irreführend: In der aktuellen Fachinformation für Upadacitinib ist die Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU bei Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen, indiziert. Zudem sind JAK-Inhibitoren in der evidenzbasierten S3-Leitlinie der DGVS bzgl. ihres therapeutischen Einsatzes einer Biologika-Therapie gleichgestellt und haben somit klar nicht den Status von Reservetherapeutika. Selbstverständlich muss – wie bei Biologika und auch jedem anderen Medikament – das individuelle Risiko der PatientInnen im Sinne einer Nutzen-Risiko-Abwägung berücksichtigt werden.

Auch vor dem Hintergrund des laufenden sogenannten Artikel-20-Verfahrens ist die Bezeichnung „Reservetherapeutikum“ inadäquat, da durch das PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) der EMA keine Empfehlungen zur Einschränkung der Zulassung erfolgen und die Indikation unverändert bestehen bleiben wird. Ich habe Sorge, dass durch derartige Stellungnahmen ein hochwirksames Medikament nicht mehr eingesetzt wird und stattdessen die Patienten weiterhin mit systemischen Steroiden behandelt werden. Die Diskussion erinnert mich an die Situation vor 20 Jahren, als man bei der Einführung von TNF-alpha-Inhibitoren vergleichbare Diskussionen geführt hat. Aus meiner Sicht ist eine kritische Begleitung und eine Risiko-Überwachung bei neuen Medikamenten dringlich indiziert, ein Medikament aber gleich als Reservemedikament zu klassifizieren, wo bis zum heutigen Tag für die Anwendung in der CU für alle drei verfügbare JAK-Inhibitoren das beschriebene Risikoprofil nicht wie in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis nachweisbar ist, erscheint mir auch im Sinne der Patienten nicht zielführend.

Antwort der AkdÄ

Die AkdÄ bedankt sich für den Kommentar von Professor Dignass zu ihrer Stellungnahme im Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Upadacitinib und möchte wie folgt darauf antworten.

Zur Remissionsinduktion können laut aktueller deutscher Leitlinie systemische Kortikosteroide, Biologika (TNF- α -Antikörper, Vedolizumab, Ustekinumab), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib) und Calcineurininhibitoren (Cyclosporin und Tacrolimus) eingesetzt werden. Für den Remissionserhalt stellen Biologika, JAK-Inhibitoren und Thiopurine (Azathioprin und 6-Mercaptopurin) therapeutische Optionen dar. Unter „konventioneller Therapie“ versteht die Leitlinie die Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden. Thiopurine, Calcineurininhibitoren und JAK-Kinase-Inhibitoren fallen weder unter „konventionelle“ noch unter „biologische“ Therapie. Die Auswahl des Arzneimittels erfolgt individuell in Abhängigkeit von dem Nebenwirkungsspektrum, der Schnelligkeit des Wirkungseintritts, dem Patientenalter, der Schwere der Erkrankung, den Vorbehandlungen und den Begleiterkrankungen.

Upadacitinib ist ein selektiver reversibler Januskinase (JAK)-Inhibitor, der als Tablette oral appliziert wird. Er ist in Deutschland seit 2020 zugelassen zur Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, atopischer Dermatitis und axialer Spondylarthritis. Bei der CU werden proinflammatorische Signale über den JAK-Signal Transducers und Activators of Transcription (STAT)-Signalweg vermittelt. Upadacitinib bindet vorrangig an JAK1. Die JAK1-Hemmung soll die proinflammatorische Signalkaskade mehrerer Zytokine, vor allem von Interleukin 5 und Interleukin 13, unterbrechen.

Zu Tofacitinib, das weniger selektiv als Upadacitinib an JAK1 bindet, gibt es eine Postmarketing-Beobachtungsstudie (ORAL Surveillance, [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)), die im Herbst 2022 für das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der EMA Anlass gab zu Empfehlungen zur Risikominimierung bei der Verordnung von JAK-Inhibitoren. Danach sollen JAK-Inhibitoren bei Patienten im Alter ≥ 65 Jahren, mit Nikotinabusus oder mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre und maligne Erkrankungen nur dann eingesetzt werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. Eine schwere Colitis ulcerosa (CU) geht bereits unabhängig von weiteren Faktoren mit einem erhöhten Karzinomrisiko einher. Die Einordnung von Upadacitinib als Reservetherapeutikum bei CU folgt somit der Risiko-Einschätzung des PRAC.

Im Kommentar von Professor Dignass wird angemerkt, dass bislang für Patienten mit CU kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse oder maligne Erkrankungen nachgewiesen wurde. Der Nachweis seltener unerwünschter Ereignisse setzt eine ausreichend große Studienpopulation und -dauer voraus. Die Studie ORAL Surveillance, die den Rote-Hand-Brief zu Tofacitinib veranlasste, schloss fast 3000 Patienten mit einem medianen Follow-up von 4 Jahren unter Tofacitinib ein (> 10.000 Patientenjahre). Die Erhaltungsstudie U-ACHIEVE zu Upadacitinib umfasste deutlich weniger Patienten ($n = 746$), die deutlich kürzer (52 Wochen) als in der Studie ORAL Surveillance beobachtet wurden. Patientenzahl und Studiendauer von U-ACHIEVE sind zu gering, um seltene oder spät auftretende unerwünschte Ereignisse sicher beurteilen zu können.

Zusammenfassend stellen die vorliegenden Studienergebnisse aus Sicht der AkdÄ die Sicherheitshinweise des PRAC nicht infrage. JAK-Inhibitoren haben bei Patienten mit CU

deshalb nach Einschätzung der AkdÄ am ehesten einen Stellenwert nach Versagen von Biologika.

Rückmeldung von Professor Dignass

Aus meiner Sicht besteht natürlich ein großer Unterschied zwischen Reserve-Medikament und Erstlinientherapie. In bestimmten Situationen, z. B. hoch aktive, Steroid-refraktäre CU kann das nicht zugelassene Tacrolimus/Cyclosporin, Infliximab oder auch ein sehr schnell wirkender JAK-Inhibitor gegeben werden. Bei jüngeren Patienten sicherlich gar kein Problem, bei älteren Patienten manchmal sicherer als die Gabe von Infliximab. In dieser Situation kann es in einzelnen Fällen Erstlinientherapie sein. Ich habe die Sorge, dass wir in die Zeit der Anfänge der Infliximab-Ära zurückfallen. Da haben wir weiter Azathioprin gegeben, heute ist Infliximab Goldstandard. In der Tat sollte dieses Medikament nicht jeder geben, sondern vermutlich nur erfahrene Ärzte.

Fazit der AkdÄ

Grundsätzlich ist die Einführung neuer Substanzen bzw. Substanzklassen zur Behandlung der CU zu begrüßen. Sie sind notwendig, weil es in der Behandlung dieser Erkrankung einen relevanten Anteil von Patienten mit primärem und sekundärem Therapieversagen gibt. Die Zulassung von Upadacitinib sieht die Substanz nicht als Primärtherapeutikum in der Behandlung der CU. Zudem fordert die EMA bei der Verordnung von JAK-Inhibitoren bei CU die Berücksichtigung von Einschränkungen/Abwägungen aufgrund eines erhöhten Risikoprofils. Der Einschätzung von Professor Dignass, dass die Verordnung von Upadacitinib durch einen erfahrenen Behandler erfolgen sollte, kann daher nur zugestimmt werden. Das Risikoprofil dieser Substanz sollte in Anwendungsbeobachtungen dokumentiert und bewertet werden. Wichtig ist die Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen an die AkdÄ: <https://www.akdae.de/arzneimittelsicherheit/uaw-meldung>.

Aktuelle Entwicklung

Nach Abschluss dieser Korrespondenz wurde am 17. März 2023 ein Rote-Hand-Brief aufgrund der als Gruppeneffekt eingestuften Risiken der JAK-Inhibitoren an die verordnenden Ärzte versendet (siehe folgende Seite).

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

Dr. med. Natascha Einhart, Berlin

Rote-Hand-Brief vom 17.03.2023 zu JAK-Kinase-Inhibitoren: Minimierung der Risiken für maligne Erkrankungen, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse, schwerwiegende Infektionen, venöse Thromboembolie und Mortalität (Zusammenfassung)

Im Zusammenhang mit Janus-Kinase (JAK)-Inhibitoren wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und bestimmten Risikofaktoren eine erhöhte Inzidenz von malignen Erkrankungen, schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Erkrankungen, schwerwiegenden Infektionen und venösen Thromboembolien (VTE) sowie eine erhöhte Mortalität im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren beobachtet. Diese Risiken werden als Klasseneffekt für JAK-Inhibitoren bei entzündlichen und dermatologischen Erkrankungen betrachtet.

- JAK-Inhibitoren sollten nur angewendet werden, wenn keine geeignete Behandlungsalternative zur Verfügung steht, bei
 - Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter;
 - Rauchen oder ehemaligen Langzeitrauchern;
 - anderen Risikofaktoren für kardiovaskuläre oder maligne Erkrankungen.
- JAK-Inhibitoren sollten mit Vorsicht angewendet werden bei anderen als den oben aufgeführten Risikofaktoren für VTE.
- Für bestimmte Patientengruppen wurden die Dosierungsempfehlungen überarbeitet.
- Bei allen Patienten werden regelmäßige Hautuntersuchungen empfohlen.

Studiendaten zu Tofacitinib zeigten ein erhöhtes Risiko für verschiedene schwerwiegende Nebenwirkungen. Vorläufige Daten aus einer Anwendungsbeobachtung zu Baricitinib deuten auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankungen und VTE im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren hin. Nach Abschluss eines Bewertungsverfahrens durch die EMA wurden die Empfehlungen für alle fünf JAK-Inhibitoren verabschiedet.

Produktinformationen und Schulungsmaterialien werden aktualisiert.

Der Rote-Hand-Brief ist verfügbar unter:

https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2023/20230317-JAKi.pdf



Erste „Digitale Wochen der Allgemeinmedizin“ in Niedersachsen und Bremen

Zusammenfassung

Pandemiebedingt konnten die 2020 geplanten „Tage der Allgemeinmedizin“ in Göttingen, Hannover und Oldenburg sowie der Bremer Hausärztetag nicht wie gewohnt als Präsenzveranstaltung stattfinden. Auch Fortbildungen des Hausärzteverbandes (HÄV) wurden abgesagt. Deshalb haben alle vier Standorte gemeinsam mit dem HÄV ein alternatives Konzept entwickelt und stattdessen „Digitale Wochen der Allgemeinmedizin (WdA)“ länderübergreifend für Niedersachsen und Bremen an fünf Nachmittagen im November/Dezember 2020 angeboten. Dabei wurde seitens der Veranstalter Neuland betreten, aber auch für viele der Teilnehmenden – Hausärztinnen, Hausärzte und Medizinische Fachangestellte – waren die Formate ungewohnt. Die Resonanz war ausgesprochen positiv. Im Folgenden werden Konzept und Evaluationsergebnisse vorgestellt sowie ein Ausblick auf 2021 gewagt.

Heim, S.
Egidi, G.
Keske, W.
Schmiemann, G
Engel, B.

Hintergrund

Aufgrund der COVID-19-Pandemie konnten die 2020 geplanten „Tage der Allgemeinmedizin“ in Göttingen, Hannover und Oldenburg sowie der Bremer Hausärztetag nicht wie gewohnt als Präsenzveranstaltung stattfinden. Auch Kurse zur Hausarztzentrierten Versorgung (HZV) konnten nicht durchgeführt werden. Daher haben sich die drei niedersächsischen Lehrstühle für Allgemeinmedizin zusammen mit niedergelassenen Hausärztinnen und Hausärzten ein **alternatives Konzept** überlegt, um trotz alledem ein universitär gestütztes, pharmaindustriefreies Fortbildungsangebot für die Allgemeinmedizin anzubieten.

Auf dem Programm der überregionalen, digitalen Fortbildungsveranstaltung standen aktuelle Themen, die im Umgang mit Patientinnen und Patienten und in der täglichen Arbeit in der Hausarztpraxis eine Rolle spielen.

Die Veranstaltungen fanden innerhalb von drei Wochen jeweils mittwochs und freitags als Online-Vorträge bzw. Seminare statt. Inhaltlich standen an den verschiedenen Tagen jeweils unterschiedliche Zielgruppen im Mittelpunkt (Hausärzte, Team, Medizinische Fachangestellte, Ärzte in Weiterbildung (ÄiW) bzw. Weiterbilder).

Im Rahmen eines Kompaktkurses zur hausarztzentrierten Versorgung wurde ein Blended-Learning-Konzept entwickelt: Podcasts zu verschiedenen Themen sowie zu den DMP wurden erstellt und zum Download zur Verfügung gestellt. Diese waren die Voraussetzung für die Teilnahme an den Workshops während der WdA-Tage.

Akzeptanz

Die Resonanz der **Hausärztinnen und Hausärzte** aus Niedersachsen und Bremen war durchweg gut. Teilgenommen haben 296 Ärztinnen und Ärzte, darunter 60 ÄiW. Vergleicht man die Anmeldungen mit den Teilnahmelisten vergangener Jahre, so fällt jedoch auf, dass viele dieser Ärztinnen und Ärzte vorher nicht an den Tagen der Allgemeinmedizin an den Hochschulstandorten teilgenommen hatten. Viele waren aus der Peripherie. Dies

wurde auch in einer Reihe von Rückmeldungen an das Organisationsteam betont: „Nach Göttingen wäre ich nicht gefahren hier vom Harzrand, aber so war das wunderbar möglich!“

Evaluationsergebnisse

Die Veranstaltungen der Wochen der Allgemeinmedizin wurden insgesamt gut bis sehr gut bewertet (Ø Note 1,7). Bei zwei Vorträgen war die Bewertung, inwieweit dies sich auf die **praktische Arbeit** übertragen lässt, verhalten: einmal der Eröffnungsvortrag zum Thema „Klima & Gesundheit“, zum anderen ein Vortrag am letzten Tag, bei dem die Weiterbildung im Zentrum stand: Er befasste sich mit dem didaktischen Konzept der „Anvertraubaren Professionellen Tätigkeiten“ (APT): „Reif für die Praxis?“. Ersterer wurde mit 2,8, letzterer mit 3,2 bewertet. Zusätzlich haben wir auch nach der Bewertung der Online-Umsetzung gefragt. Diese durchweg positiven Ergebnisse machen uns Mut: Die meisten der Teilnehmenden waren sehr angetan von Angebot und Umsetzung (1,4 bis 1,6), obwohl technisch nicht immer alles glatt lief. Dennoch halten fast alle Teilnehmenden die digitalen Formate für eine sinnvolle Ergänzung zu Präsenzveranstaltungen, auch in Zukunft.

Evaluation der DMP-Seminare und des Kompaktkurses mit Podcasts im Rahmen der hausarztzentrierten Versorgung

Die DMP-Seminare während der Wochen der Allgemeinmedizin waren Teil eines Kompaktkurses im Rahmen der Fortbildungsverpflichtungen für die Hausarztzentrierte Versorgung in Niedersachsen. Im Vorlauf waren zu allen drei DMP-Themen Podcasts zur Verfügung gestellt worden, die man sich in einer universitären passwortgeschützten Cloud herunterladen und anhören konnte. Der Podcast zum DMP Diabetes bspw. war 75 Minuten lang und befasste sich inhaltlich mit der neuen Nationalen Versorgungsleitlinie. Die Podcasts zu Asthma/COPD und KHK waren 90 bzw. 50 Minuten lang und fassten Therapiestandards und Neuerungen zusammen. Im interaktiven DMP-Seminar wurden dann in den Regionalgruppen verschiedene Fälle diskutiert – blieben Fragen offen, standen die jeweiligen Referenten im Anschluss im Plenum zur Verfügung.

Die Umsetzung im Online-Format wurde auch bei diesem deutlich aufwändigeren Format von den Teilnehmenden sehr positiv bewertet (1,5 bis 1,8). Auch in Zukunft sehen diejenigen, die die Bögen ausgefüllt haben, in dieser Form der Fortbildung eine sinnvolle Ergänzung zu Präsenzformaten (1,7).

Blended-Learning und CME-Punkte

Bei Fortbildungen mit Podcasts ist seitens der Ärztekammer Niedersachsen für die CME eine anschließende Lernerfolgskontrolle erforderlich. Diese erfolgte mit „Flexitool®“, einem kostenfreien Onlinequiz. So konnten die Teilnehmenden ihren Wissensstand selbst überprüfen und mittels Selbstevaluation auf Vertrauensbasis in Evasys® eintragen. Durch die Verknüpfung mit der Einheitlichen Fortbildungsnummer (EFN) konnte dies der Kammer gemeldet werden.

Ausblick

Vorläufer der institutionenübergreifenden Zusammenarbeit bei der Vorbereitung und Durchführung des beschriebenen Fortbildungsformates ist die Zusammenarbeit im Kompetenzzentrum zur Förderung der Weiterbildung Allgemeinmedizin Niedersachsen (KANN), im Kompetenzzentrum Weiterbildung. Dies bildete die Basis für die hier erfolgte enge Abstimmung zwischen den vier Standorten. Für die Zukunft ist ein modulares Konzept denkbar, das übers Jahr verteilt vier Fortbildungstage anbietet, bei deren Vorbereitung und Durchführung sich die Standorte abwechseln und das jeweilige Fortbildungsangebot trotzdem Teilnehmenden aus ganz Niedersachsen sowie Bremen zur Verfügung stellen.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Susanne Heim, M.A., Göttingen
susanne.heim@med.uni-goettingen.de

Dr. med. Günther Egid, Bremen

Dr. med. Wolfgang Keske, Göttingen

PD Dr. med. Guido Schmiemann, Verden

Dr. med. Bettina Engel, Hannover

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 unter anderem 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. Bis zu 40 ordentliche und rund 120 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, unter anderem mit dieser Publikation.

Impressum

Herausgeber

Bundesärztekammer
(Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern)
Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin

Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

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.)

Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel

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

Dezernat 9 – Digitale Kammerverwaltung

Joachim Jordan (Online-Realisierung)

Anschrift der Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
c/o
Bundesärztekammer
Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
Telefon: 030 400456-500
Telefax: 030 400456-555
E-Mail: avp@baek.de
Web: www.avponline.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. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

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

© Bundesärztekammer 2023

