



Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 47 – Ausgabe 1-2

März 2020

DAS AKTUELLE THEMA

COVID-19: Medikamentöse Therapieansätze im Rahmen von Studien
und individuellen Heilversuchen 1

EDITORIAL

Viel Leid mit Leitlinien... 3

NACHRUF

Den Patienten stets verpflichtet – Andenken an Prof. Dr. med. Dietrich Höffler 4

DAS AKTUELLE THEMA

Sollen alle Blutdrucktabletten vor dem Schlafengehen eingenommen werden? 6

THERAPIE AKTUELL

Statintherapie bei älteren Patienten in der Primärprävention? 9

Niederländische Empfehlungen zur sicheren Anwendung von Arzneimitteln
bei Leberzirrhose 11

„Genau richtig dosieren“ bei Niereninsuffizienz – aber wie? 18

Neue europäische „Leitlinie“ zur Lipidsenkung: As low as possible? 21

ÜBERSICHTSARBEITEN

Zweckmäßige Diagnostik und medikamentöse Therapie der Osteoporose 26

NEUE ARZNEIMITTEL

Monoklonale Antikörper zur Prophylaxe von Migräne – Erenumab (Aimovig®),
Galcanezumab (Emgality®) und Fremanezumab (Ajovy®) – Wechsel bei
Nichtansprechen? 38

Upadacitinib (Rinvoq®) 43

AUS DER PRAXIS – FÜR DIE PRAXIS

Paracetamol beim Morbus Meulengracht 49

ARZNEIMITTEL – KRITISCH BETRACHTET

Monoklonale Antikörper zur Prophylaxe von Migräne: Wirksamkeit und Stellenwert 51

Abhängigkeitspotenzial von Pregabalin 62

Welchen Stellenwert haben Insulinanaloga in der Behandlung des Diabetes? 66

KOMMENTARE

Ondansetron und die Krux der Risikokommunikation zu Arzneimitteln bei Schwangeren 73

FALLBERICHTE

Fallbericht einer unter Brodalumab (Kyntheum®) aufgetretenen, passageren Rückenmarkserkrankung 78

UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN

„Aus der UAW-Datenbank“: Rezidiv eines Morbus Crohn nach Behandlung einer atopischen Dermatitis mit Dupilumab 82

KURZMELDUNGEN AUS DER PHARMAKOVIGILANZ

Nebenwirkungen aktuell 85

Neuer Informationsservice der AkdÄ 86

Änderung des Wortlauts von Fach- und Gebrauchsinformationen – Empfehlungen des PRAC 87

TRANSPARENZ UND UNABHÄNGIGKEIT

Wir studieren Medizin – und Pharma studiert mit? 89

STELLUNGNAHMEN

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Anwendung von Cytotec® (Misoprostol) in der Geburtshilfe 93

LESERBRIEFE

Keine generelle abendliche Einnahme von Antihypertensiva! 95

Antwort des Autors 98

IN EIGENER SACHE

AkdÄ-Fortbildungstag „Rationale und sichere Arzneimitteltherapie“ 99

Leitfaden „Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern“ – neue Auflage erschienen 103

FORTBILDUNG

Fortbildungsveranstaltungen und Symposien der AkdÄ 2020 (Auswahl) 104

COVID-19: Medikamentöse Therapieansätze im Rahmen von Studien und individuellen Heilversuchen

Die nachfolgende Tabelle soll klinisch tätigen Ärzten einen Überblick über medikamentöse Therapieansätze bei COVID-19 geben. Die aufgeführten Arzneimittel werden derzeit im Rahmen von Off-Label-Use oder individuellen Heilversuchen eingesetzt bzw. in zahlreichen klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit bei COVID-19 untersucht.

Momentan (Mitte Mai 2020) ist noch kein Arzneimittel von der EMA für die Behandlung von COVID-19 zugelassen. Die meisten der dargestellten Arzneimittel sind bereits für andere Indikationen zugelassen, zum Teil jedoch nur in einzelnen Ländern außerhalb Europas. Der Einsatz bei COVID-19 beruht derzeit lediglich auf einer sehr eingeschränkten Datenbasis. Aufgrund der Vielzahl aktuell laufender klinischer Studien ist jedoch in der nächsten Zeit mit der Veröffentlichung weiterer Daten zu rechnen und die Tabelle wird deshalb auf der Homepage der AkdÄ regelmäßig aktualisiert werden. Ob die zahlreichen laufenden Studien tatsächlich die nötigen Erkenntnisse bringen werden, um die untersuchten Arzneimittel bei COVID-19 rational einzusetzen, bleibt abzuwarten. Zu Recht wird von einigen Autoren darauf hingewiesen, dass auch in der momentanen Ausnahmesituation der Corona-Pandemie wissenschaftliche Standards hinsichtlich Design und Qualität von Studien eingehalten werden müssen, um valide Erkenntnisse zu gewinnen (1-3).

Auch in Deutschland sind zahlreiche Studienzentren an Projekten zu COVID-19 beteiligt, zum Teil mit Placebovergleich einzelner Substanzen, zum Teil mit Mehrfachvergleichen. Untersucht werden antivirale und immunmodulatorische therapeutische Ansätze bei bereits eingetretener Erkrankung sowie präventive Strategien zur Manifestationsverhinderung bei nachgewiesener Infektion.

Große randomisierte klinische Studien zu COVID-19 wurden u.a. vom Inserm (Discovery) (4), vom NIAID (ACTT) (5) und von der WHO (Solidarity Trial) (6) initiiert. Das letztgenannte multinationale Projekt verfolgt einen pragmatischen methodischen Ansatz, um die Durchführung auch neben einem durch Pandemie angespannten Klinikalltag zu ermöglichen. Hierin werden randomisiert einige der nachfolgend beschriebenen Wirkstoffe (Hydroxychloroquin, Lopinavir/Ritonavir, Lopinavir/Ritonavir plus Interferon beta-1a, Remdesivir) mit der Standardbehandlung verglichen. Das Studiendesign ist adaptiv, sodass die Behandlungsarme jederzeit an neue wissenschaftliche Erkenntnisse innerhalb und außerhalb der Studie angepasst oder geschlossen werden können (6). Es handelt sich um ein Basisprotokoll, das in geringfügig unterschiedlichen Studienversionen durchgeführt wird (7), die aber die wichtigsten Outcomedaten in der zentralen WHO-Datenbank zusammenführen. Das deutsche Protokoll lehnt sich eng an das Discovery Projekt des Inserm in Frankreich an (4).

Derzeit kann für kein Arzneimittel die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit COVID-19 abschließend beurteilt werden. Angesichts von möglichen schweren Nebenwirkungen ist die Anwendung bei COVID-19 ein riskantes Vorgehen mit einem derzeit unbekannten Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Patienten. Bis Arzneimittel gegen COVID-19 zugelassen sind, sollten medikamentöse Therapieansätze möglichst nur im Rahmen von

Literatur

- 1 Bauchner H, Fontanarosa PB: Randomized Clinical Trials and COVID-19: Managing Expectations. JAMA 2020: Epub ahead of print. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32364561>)
- 2 London AJ, Kimmelman J: Against pandemic research exceptionalism. Science 2020; 368: 476-477.
- 3 AMB 2020, 54, 37: <https://www.der-arzneimittelbrief.de/de/Artikel.aspx?S=2020&S=37>
- 4 <https://presse.inserm.fr/en/launch-of-a-european-clinical-trial-against-covid-19/38737/>
- 5 <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>

Aktuelle Informationen zu den medikamentösen Therapieansätzen bei COVID-19 finden Sie unter:
<https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/COVID-19/>

Inserm: Institut national de la santé et de la recherche médicale, französisches Wissenschafts- und Technologieinstitut unter der Verantwortung des Ministère de la Santé (Gesundheitsministeriums) und des Ministère de la Recherche (Forschungsministeriums);
Homepage: <https://www.inserm.fr/en>

NIAID: National Institute of Allergy and Infectious Diseases; US-amerikanisches Forschungsinstitut, Teil der National Institutes of Health (NIH);
Homepage: <https://www.niaid.nih.gov/>

6 <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>

7 <https://www.regjeringen.no/en/aktuelt/who-global-corona-study-starts-in-norway/id2695532/>

klinischen Studien erfolgen. Außerhalb dieser Studien sind alle beschriebenen Ansätze therapeutische Heilversuche bzw. Off-Label-Use aufgrund einer Einzelfallentscheidung.

Die angegebenen Dosierungen sind nicht als Empfehlungen der AkdÄ zu verstehen, sondern es werden verfügbare Informationen zur Dosierung aus Studien bzw. Empfehlungen anderer Institutionen dargestellt (z. B. WHO und RKI).

Tabelle 1: Medikamentöse Therapieansätze im Rahmen von Studien und individuellen Heilversuchen bei COVID-19

Arzneimittel/Wirkstoff Eingesetzte Dosierungen ^a bei COVID-19 in Studien bzw. Empfehlungen anderer Institutionen	Studien/Evidenz	Ergänzende Hinweise
Antivirale Arzneimittel (Wirkmechanismus)		
Camostat / Foipan® (Inhibitor der zellulären Protease-Transmembran-Protease Serin 2 (TMPRSS2) und Hemmung des Viruseintritts in die Zelle)		
Tabletten à 100 mg 100 oder 200 mg 3 x täglich für 7–10 Tage	Nur In-vitro-Studien: Kawase M, Shirato K, van der Hoek L et al.: Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. J Virol 2012; 86: 6537-6545. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22496216)	- Anwendung als individueller Heilversuch - in Japan zugelassen bei chronischen Pankreatitiden und postoperativer Refluxösophagitis - ausgewählte Nebenwirkungen: anaphylaktische Reaktionen, Thrombozytopenie, Leberfunktionsstörungen, Hyperkaliämie (http://www.shijiebiaopin.net/upload/product/201272318373223.PDF)
Chloroquin / Resochin®^b (Störung der Virus-Zell-Fusion, der Glykosylierung von zellulären Rezeptoren und von Post-Entry-Schritten; zusätzlich immunmodulatorische Effekte u. a. durch Inhibition der Zytokinfreisetzung und Lysosomfunktionen)		
Tabletten à 250 mg 500 mg alle 12–24 Stunden (1 oder 2 x täglich) für 5 bis maximal 10 Tage	In-vitro-Studien: Wang M, Cao R, Zhang L et al.: Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020; 30: 269-271. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32020029) Retrospektive / nicht kontrollierte Studien und Fallberichte: Gao J, Tian Z, Yang X: Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends 2020; 14: 72-73. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32074550) Gao J, Hu S: Update on use of chloroquine/hydroxychloroquine to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Biosci Trends 2020: Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32281583) Huang M, Tang T, Pang P et al.: Treating COVID-19 with Chloroquine. J Mol Cell Biol 2020: mja014, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32236562) Kontrollierte Studien: Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS et al.: CloroCovid-19 Team: Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open 2020; 3: e208857. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32330277)	- Off-Label-Use - in Deutschland nicht auf dem Markt (Stand: 15.04.2020); zentral vom Bund beschafft zur Behandlung von COVID-19 - Halbwertszeit etwa 40 Tage, durch Therapie bis max. 10 Tage deutlich längere Wirkung - Tabletten in zwei Hälften teilbar - bei Mörsung Pulver mit Marmelade, Joghurt oder Honig mischen (1) - Dosisanpassung bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion - bei Nierenversagen (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) nicht empfohlen (FI); manche Autoren empfehlen dann Dosisreduktion um 25–50 % (2) - EKG-Kontrollen vor/während Therapie empfehlenswert - Vorsicht bei QT > 500 msec oder Hypokaliämie - Wechselwirkungen beachten - KI: Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (hämolytische Anämie, Favismus) - Notfallzulassung (Emergency Use Authorization, EUA) für COVID-19 durch FDA (3) - ausgewählte Nebenwirkungen: QT-Verlängerung, Torsades de Pointes, AV-Block, ventrikuläre Arrhythmie, gastrointestinale Beschwerden (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen), Hypoglykämie, Myopathie, Urtikaria (4)

Tabelle 1: Medikamentöse Therapieansätze im Rahmen von Studien und individuellen Heilversuchen bei COVID-19 (Fortsetzung 1)

Arzneimittel/Wirkstoff Eingesetzte Dosierungen ^a bei COVID-19 in Studien bzw. Empfehlungen anderer Institutionen	Studien/Evidenz	Ergänzende Hinweise
Favipiravir / Avigan® (Inhibitor der RNA-Polymerase und dadurch der Virusreplikation)		
Tabletten à 200 mg variable Dosierung je nach Infektionsart ID: 3200 mg (2 x 1600 mg) am Tag 1; ED: 600 mg 2 x täglich an den Tagen 2–5 bzw. 2–14 Tage	In-vitro-Studien: Du YX, Chen XP: Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. Clin Pharmacol Ther 2020: Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32246834) Choy KT, Wong AY, Kaewpreedee P et al.: Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. Antiviral Res 2020; 178: 104786, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127386) Retrospektive / nicht kontrollierte Studien und Fallberichte: Bryner J: Flu drug used in Japan shows promise in treating COVID-19. LiveScience, Meldung vom 18. März 2020. (https://www.livescience.com/flu-drug-could-treat-coronavirus.html) Kontrollierte Studien: Chen C, Huang J, Cheng Z et al.: Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. medRxiv 2020. (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v4) Cai Q, Yang M, Liu D et al.: Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering 2020: Article in press. (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809920300631)	• Anwendung als individueller Heilversuch • in Japan zur Influenza-Behandlung zugelassen; auch als Favilavir bekannt • Anfang 2020: Zulassung in China zur Behandlung von COVID-19 • teratogen • KI: Kinder • Tabletten können gemörsert werden (1) • ausgewählte Nebenwirkungen: gastrointestinale Beschwerden (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen), Erhöhung der Serumharnsäurespiegel (https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf)
Hydroxychloroquin / Quensyl®^b (Störung der Virus-Zell-Fusion, der Glykosylierung von zellulären Rezeptoren und von Post-Entry-Schritten; zusätzlich immunmodulatorische Effekte u. a. durch Inhibition der Zytokinfreisetzung und Lysosomfunktionen)		
Tabletten à 200 mg ID: 400 mg alle 12 Stunden (2 x täglich) für 1 Tag ED: 200 mg 2 x täglich für weitere 4 Tage (bzw. für maximal 10 Tage)	In-vitro-Studien: Zhou D, Dai SM, Tong Q: COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. J Antimicrob Chemother 2020: dkaa114, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32196083) Kim AHJ, Sparks JA, Liew JW, Putman MS et al.: COVID-19 Global Rheumatology Alliance. A Rush to Judgment? Rapid Reporting and dissemination of Results and Its Consequences Regarding the Use of Hydroxychloroquine for COVID-19. Ann Intern Med 2020: Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7138335) Retrospektive / nicht kontrollierte Studien und Fallberichte: Gautret P, Lagier JC, Parola P et al.: Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents 2020: 105949, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32205204) Gautret P, Lagier JC, Parola P et al.: Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. Travel Med Infect Dis 2020: 101663, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32289548) Geleris J, Sun Y, Platt J et al.: Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med 2020: Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32379955) Kontrollierte Studien: Chen Z, Hu J, Zhang Z et al.: Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. MedRxiv 2020. (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3) Tang W, Cao Z, Han M et al.: Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. MedRxiv 2020. (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060558v1)	• Off-Label-Use • Tabletten nicht teilbar und nicht mörsersbar; manche Quellen geben an, die Tabletten zu mörsern und in Flüssigkeit zu dispergieren (1) • bei eingeschränkter Nierenfunktion: Dosis anpassen/ halbieren • EKG-Kontrollen vor/während Therapie empfehlenswert • Vorsicht bei QT > 450 msec (unkorrigiert) oder Hypokaliämie oder Komedikation anderer Wirkstoffe mit Effekt auf QT-Zeit • Wechselwirkungen beachten • Halbwertszeit etwa 40 Tage, durch Therapie bis max. 10 Tage wird deutlich längere Wirkung erzeugt • KI: Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (hämolytische Anämie, Favismus) • Notfallzulassung (Emergency Use Authorization, EUA) für COVID-19 durch FDA (3) • ausgewählte Nebenwirkungen: QT-Verlängerung, Torsades de Pointes, AV-Block, ventrikuläre Arrhythmie, gastrointestinale Beschwerden (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen), Hypoglykämie, Myopathie, Angstzustände, Agitation, Halluzinationen, Psychosen, allergische Reaktionen, Urtikaria (4)

Tabelle 1: Medikamentöse Therapieansätze im Rahmen von Studien und individuellen Heilversuchen bei COVID-19 (Fortsetzung 2)

Arzneimittel/Wirkstoff Eingesetzte Dosierungen ^a bei COVID-19 in Studien bzw. Empfehlungen anderer Institutionen	Studien/Evidenz	Ergänzende Hinweise
Lopinavir/Ritonavir / Kaletra[®] (Inhibitoren der viralen 3-Chymotrypsin-ähnliche Protease und dadurch der Virusreifung und -vermehrung)		
Tabletten à 100 mg/25 mg bzw. 200 mg/50 mg Lösung mit 80 mg/20 mg/ml 2 x täglich 400 mg Lopinavir/100 mg Ritonavir für 7–10 (bzw. 14) Tage	In-vitro-Studien: Choy KT, Wong AY, Kaewpreedee P et al.: Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. Antiviral Res 2020; 178: 104786, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127386/) Retrospektive / nicht kontrollierte Studien und Fallberichte: Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG et al.: Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. JAMA 2020: Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32125362) Lim J, Jeon S, Shin HY et al.: Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. J Korean Med Sci 2020; 35: e79. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32056407) Han W, Quan B, Guo Y et al.: The course of clinical diagnosis and treatment of a case infected with coronavirus disease 2019. J Med Virol 2020; 92: 461-463. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32073161) Wang Z, Chen X, Lu Y et al.: Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. Biosci Trends 2020; 14: 64-68. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32037389) Zhou F, Yu T, Du R et al.: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395: 1054-1062. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171076) Chen N, Zhou M, Dong X et al.: Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; 395: 507-513. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32007143) Deng L, Li C, Zeng Q et al.: Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. J Infect 2020: S0163-4453(20)30113-4, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171872) Kontrollierte Studien: Cao B, Wang Y, Wen D et al.: Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med 2020: Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32187464) Ye XT, Luo YL, Xia SC et al.: Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2020; 24: 3390-3396. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32271456) Zhu Z, Lu Z, Xu T et al.: Arbidol Monotherapy is Superior to Lopinavir/ritonavir in Treating COVID-19. J Infect 2020: S0163-4453(20)30188-2, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32283143) Li Y, Xie Z, Lin W et al.: An exploratory randomized controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). MedRxiv 2020. (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.19.20038984v2) Fan-Ngai Hung I, Lung KC, Yuk-Keung Tso E et al.: Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2020: Epub ahead of print. (https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31042-4/fulltext)	• Off-Label-Use • Tabletten sind nicht teilbar und dürfen nicht gemörsert, zerkaut oder zerkleinert werden. • flüssige Darreichungsform bei Gabe über naso-gastrale Sonde • Kontraindikation: gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, deren Clearance stark von CYP3A abhängt • im Rahmen von Studien (z. B. Solidarity) Anwendung auch in Kombination mit Interferon beta (Rebif[®]) • ausgewählte Nebenwirkungen: gastrointestinale Beschwerden (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen), Transaminasenerhöhung, QT-Verlängerung, Torsades de Pointes (4)

Tabelle 1: Medikamentöse Therapieansätze im Rahmen von Studien und individuellen Heilversuchen bei COVID-19 (Fortsetzung 3)

Arzneimittel/Wirkstoff Eingesetzte Dosierungen ^a bei COVID-19 in Studien bzw. Empfehlungen anderer Institutionen	Studien/Evidenz	Ergänzende Hinweise
Remdesivir (Nukleotidanalogon, Inhibitor der RNA-abhängigen RNA-Polymerase und somit der Virusreplikation)		
intravenös; Compassionate Use bzw. im Rahmen von klinischen Studien ID: 200 mg an Tag 1; ED: 100 mg täglich für insgesamt 5 oder 10 Tage (genaue Therapiedauer noch unklar) Infusion über 30–60 Minuten	In-vitro-Studien: Wang M, Cao R, Zhang L et al.: Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020; 30: 269-271. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32020029) Choy KT, Wong AY, Kaewpreedee P et al.: Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. Antiviral Res 2020; 178: 104786, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127386/) Retrospektive / nicht kontrollierte Studien und Fallberichte: Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S et al.: First case of 2019 novel coronavirus in the United States. N Engl J Med 2020;382: 929-936. (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001191) Kujawski SA, Wong K, Collins JP et al.: First 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. MedRxiv 2020. (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.09.20032896v1) Grein J, Ohmagari N, Shin D et al.: Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med 2020: Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32275812) Kontrollierte Studien: Wang Y, Zhang D, Du G et al.: Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre trial. Lancet 2020: Epub ahead of print. (https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31022-9/fulltext) Pressemitteilung über eine kontrollierte Studie (Daten nicht überprüfbar, da bisher nicht peer-reviewed publiziert, Stand 03.05.2020) Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT): https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19	• Compassionate Use oder individueller Heilversuch • keine IA durch CYP3A4 zu erwarten • Notfallzulassung (Emergency Use Authorization, EUA) für COVID-19 durch FDA (3); CHMP der EMA: Rolling Review gestartet aufgrund der Daten der ACTT-Studie (5) • ausgewählte Nebenwirkungen: Transaminasenerhöhung, Erhöhung der Prothrombinzeit ohne Änderung der INR und ohne hepatische Effekte, gastrointestinale Beschwerden (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen) (4)
Umifenovir / Arbidol® (Inhibitor der Virusfusion mit der Zellmembran und dadurch der Virusreplikation)		
Kapseln à 50, 100 oder 200 mg 200 mg 3 x täglich (alle 8 Stunden) für 7–14 Tage bzw. für maximal 10 Tage oder 200 mg 2 x täglich für 7–14 Tage	Retrospektive / nicht kontrollierte Studien und Fallberichte: Wang Z, Yang B, Li Q et al.: Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. Clin Infect Dis 2020: ciaa272, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32176772) Wang Z, Chen X, Lu Y et al.: Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. Biosci Trends 2020; 14: 64-68. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32037389) Deng L, Li C, Zeng Q et al.: Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. J Infect 2020: S0163-4453(20)30113-4, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171872) Kontrollierte Studien: Zhu Z, Lu Z, Xu T et al.: Arbidol Monotherapy is Superior to Lopinavir/ritonavir in Treating COVID-19. J Infect 2020: S0163-4453(20)30188-2, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32283143) Chen C, Huang J, Cheng Z et al.: Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. MedRxiv 2020. (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v4) Li Y, Xie Z, Lin W et al.: An exploratory randomized controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). MedRxiv 2020. (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.19.20038984v2)	• Metabolisierung über CYP3A4 • zugelassen u. a. in Russland und China zur Vorbeugung und Behandlung der Influenza und anderer Viruserkrankungen • ausgewählte Nebenwirkungen: allergische Reaktionen, Urtikaria (http://www.arbidol.org/dosage.pdf)

Tabelle 1: Medikamentöse Therapieansätze im Rahmen von Studien und individuellen Heilversuchen bei COVID-19 (Fortsetzung 4)

Arzneimittel/Wirkstoff Eingesetzte Dosierungen ^a bei COVID-19 in Studien bzw. Empfehlungen anderer Institutionen	Studien/Evidenz	Ergänzende Hinweise
Immunmodulatorische Arzneimittel		
Sarilumab / Kevzara® (IL-6-Rezeptorantagonist, Reduktion des Zytokinsturms)		
–	Retrospektive / nicht kontrollierte Studien und Fallberichte: Liu B, Li M, Zhou Z et al.: Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? J Autoimmun 2020; 102452, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32291137) Zhou F, Yu T, Du R et al.: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395: 1054-1062. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171076)	Dosisanpassungen von Arzneimitteln, die durch CYP450 3A4, 1A2 oder 2C9 metabolisiert werden, können erforderlich sein (siehe Fachinformation)
Tocilizumab / RoActemra® (IL-6-Rezeptorantagonist, Reduktion des Zytokinsturms)		
intravenöse Infusion 400 mg oder 4–8 mg/kg KG einmalig, Infusion über 60 Min. 2. Dosis nach 8–12 Stunden möglich (nicht mehr als 800 mg insgesamt)	Retrospektive / nicht kontrollierte Studien und Fallberichte: Liu B, Li M, Zhou Z et al.: Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? J Autoimmun 2020; 102452, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32291137) Zhou F, Yu T, Du R et al.: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395: 1054-1062. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171076) Fu B, Xu X, Wei H: Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? J Transl Med 2020; 18: 164. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32290839) Di Giambenedetto S, Ciccullo A, Borghetti A; GEMELLI AGAINST COVID-19 group: Off-label Use of Tocilizumab in Patients with SARS-CoV-2 Infection. J Med Virol 2020; Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32297987) Buonaguro FM, Puzanov I, Ascierto PA: Anti-IL6R role in treatment of COVID-19-related ARDS. J Transl Med 2020; 18:165. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32290847) De Luna G, Habibi A, Deux JF et al.: Rapid and Severe Covid-19 Pneumonia with Severe Acute Chest Syndrome in a Sickle Cell Patient Successfully Treated with Tocilizumab. Am J Hematol 2020; Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32282956) Cellina M, Orsi M, Bombaci F et al.: Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab. Diagn Interv Imagin 2020; 101: 323-324. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32278585) Luo P, Liu Y, Qiu L et al.: Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. J Med Virol 2020; Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32253759) Zhang C, Wu Z, Li JW et al.: The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. Int J Antimicrob Agents 2020; 105954, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32234467) Michot JM, Albiges L, Chaput N et al.: Tocilizumab, an anti-IL6 receptor antibody, to treat Covid-19-related respiratory failure: a case report. Ann Oncol 2020; S0923-7534(20)36387-0, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32247642) Xu X, Han M, Li T et al.: Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. ChinaXiv 2020. (http://www.chinaxiv.org/abs/202003.00026)	Dosisanpassungen von Arzneimitteln, die durch CYP450 3A4, 1A2 oder 2C9 metabolisiert werden, können erforderlich sein (siehe Fachinformation)

Tabelle 1: Medikamentöse Therapieansätze im Rahmen von Studien und individuellen Heilversuchen bei COVID-19 (Fortsetzung 5)

Arzneimittel/Wirkstoff Eingesetzte Dosierungen ^a bei COVID-19 in Studien bzw. Empfehlungen anderer Institutionen	Studien/Evidenz	Ergänzende Hinweise
Siltuximab / Sylvant® (Hemmung von IL-6; Reduktion des Zytokinsturms)		
–	Retrospektive / nicht kontrollierte Studien und Fallberichte: Liu B, Li M, Zhou Z et al.: Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? J Autoimmun 2020; 102452, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32291137) Zhou F, Yu T, Du R et al.: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395: 1054-1062. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171076)	Dosisanpassungen von Arzneimitteln, die durch CYP450 3A4, 1A2 oder 2C9 metabolisiert werden, können erforderlich sein (siehe Fachinformation)

ID: Initialdosis; ED: Erhaltungsdosis

a: Quellen für die dargestellten Dosierungen:

<https://www.rki.de/covid-19-therapie><https://emcrit.org/ibcc/COVID19/><https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus/en/><https://asprtracie.hhs.gov/technical-resources/resource/8036/interim-clinical-guidance-for-adults-with-suspected-or-confirmed-covid-19-in-bum>

b: In manchen Studien wird Hydroxychloroquin oder auch Chloroquin mit Azithromycin kombiniert. Azithromycin weist in vitro antivirale Aktivität auf, zudem werden synergistische Effekte angenommen (6). Das Risiko-Nutzen-Verhältnis dieser Kombination kann derzeit nicht abschließend bewertet werden, allerdings ist dabei ein erhöhtes Risiko für kardiale Nebenwirkungen anzunehmen.

Literatur

- (1) https://www.covid19-druginteractions.org/active_storage/blobs/eyJfcmFpbHMiOnsibWVzc2FnZSI6IkJBaHBFZz09IiwiaXhwIjpudWxsLCJwdXliOiJibG9iX2Iklm19--1c44079f001c1797964459b1f54d57e1b9298ea6/Covid_Swallowing_Web_2020_Apr03.pdf
- (2) Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB: Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA 2020; Epub ahead of print. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32282022>)
- (3) <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#abouteuas>
- (4) <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-options-under-investigation/antiviral-therapy/table-2b-characteristics-of-potential-antiviral-agents/>
- (5) <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-remdesivir-covid-19>
- (6) Damle B, Vourvahis M, Wang E et al.: Clinical Pharmacology Perspectives on the Antiviral Activity of Azithromycin and Use in COVID-19. Clin Pharmacol Ther 2020; Epub ahead of print. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32302411>)

Risikoinformationen zu Chloroquin und Hydroxychloroquin

- Food and Drug Administration (FDA) (Stand: 24.04.2020): <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-drug-safety-communication-fda-cautions-against-use>
- European Medicines Agency (EMA) (Stand: 23.04.2020): <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-reminder-risk-serious-side-effects-chloroquine-hydroxychloroquine>
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (Stand: 29.04.2020): <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2020/RI-hydroxychloroquin.html>

Auswahl laufender Studien und Register

- Informationen zum europäischen Fallregister für Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion „Lean European Open Survey for SARS-CoV-2 Infected Patients“ (LEOSS) (Stand: 30.04.2020): <https://leoss.net/>
- Übersicht zu klinischen Studien in Europa (Stand: 29.04.2020): <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>

Ausgewählte Übersichtsarbeiten zur medikamentösen Behandlung von COVID-19

- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB: Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA 2020; Epub ahead of print (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32282022>)
- Delang L, Neyts J: Medical treatment options for COVID-19. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2020; 2048872620922790, Epub ahead of print. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32363880>)

- Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM: COVID-19: Immunology and treatment options. Clin Immunol 2020; 108448, Epub ahead of print (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32353634>)
- McCreary EK, Pogue JM: Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. Open Forum Infect Dis 2020; 7: ofaa105. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32284951>)

Weitere Informationen

- Empfehlungen des Robert-Koch-Instituts (RKI) zum Vorgehen bei antiviraler Therapie sowie zu allgemeinen Maßnahmen bei stationärer Versorgung (Stand: 17.04.2020):
https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19_Therapie_Diagnose.pdf
- Informationen des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (Stand: 29.04.2020):
https://www.bfarm.de/DE/Service/Presse/Themendossiers/Coronavirus/_node.html
- Informationen des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) zu Therapieversuchen mit Rekonvaleszentenplasma (Stand: 20.04.2020):
<https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2020/200407-empfehlung-pei-covid-19-rekonvaleszentenplasma-rkp.html>
- Informationen zu Bereitstellung ausgewählter Arzneimittel durch das BMG (Stand: 20.04.2020):
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Therapie/Arzneimittel_Tab.html
- Härtefallprogramm zu Remdesivir (Stand: 20.04.2020): <https://dzif.clinicalsite.org/de/cat/2101/trial/4163>
- Empfehlungen der European Medicines Agency (EMA) zum Compassionate Use von Remdesivir (Stand: 11.05.2020):
<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-expanding-remdesivir-compassionate-use-patients-not-mechanical-ventilation>
- Information der WHO zu COVID-19 (Stand: 29.04.2020):
<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- Informationen zu Wechselwirkungen bei der Anwendung von Arzneimittel gegen COVID-19 (Stand: 09.04.2020):
<https://www.covid19-druginteractions.org/>
- Informationen zu Arzneimittel, die die QT-Zeit verlängern können (Stand: 29.04.2020): <http://crediblemeds.org>
- Informationen zur Verabreichung von experimentellen COVID-19-Therapieansätzen bei Patienten mit Schluckstörungen bzw. nasogastraler Sonde (Stand: 03.04.2020):
https://www.covid19-druginteractions.org/rails/active_storage/blobs/eyJfcmFpbHMiOnsibWVzc2FnZSI6IkJBaHBFZz09IwiZXhwIjpudWxsLCJwdXIiOiJibG9iX2lkIn19--1c44079f001c1797964459b1f54d57e1b9298ea6/Covid_Swallowing_Web_2020_Apr03.pdf
- Belgische Leitlinie zur Behandlung von Erwachsenen mit einer vermuteten bzw. bestätigten COVID-19-Erkrankung (Interim Clinical Guidance for Adults with Suspected or Confirmed COVID-19 in Belgium) (Stand: 07.04.2020):
<https://asprtracie.hhs.gov/technical-resources/resource/8036/interim-clinical-guidance-for-adults-with-suspected-or-confirmed-covid-19-in-bum>
- COVID-19 Treatment Guidelines der US-amerikanischen National Institutes of Health (NIH) (Stand: 21.04.2020):
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/> bzw.
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-options-under-investigation/antiviral-therapy/>

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin
info@akdae.de

Viel Leid mit Leitlinien...

Wer Pharmakotherapieberatung für Ärzte betreibt, kann diese Anfragen derzeit nicht mehr hören: Aufmerksam die Fachliteratur verfolgende Kolleginnen und Kollegen suchen verunsichert Rat, ob sie schon wieder einmal ihre Strategie zur Lipidsenkung verändern müssen.

Der Grund dafür ist eine Aktualisierung der „Leitlinie“ zu Dyslipidämien, die die European Society of Cardiology (ESC) und die European Atherosclerosis Society (EAS) im Sommer 2019 vorgelegt haben. Danach werden die kardiovaskulären Risikoschwellen, die die Indikation einer medikamentösen Lipidsenkung begründen, ein weiteres Mal abgesenkt. Darüber hinaus werden im Sinne „as low as possible“ nie dagewesene, tiefe LDL-Zielwerte empfohlen. Diese sind nur mit der neuen Substanzklasse der PCSK9-Antikörper zu erreichen. Aber dazu später.

Vorweg die gute Botschaft für die Praxis: Zurücklehnen und die Leitlinie unbeachtet lassen. In einem ausführlichen Artikel hat sich *Der Arzneimittelbrief* (AMB) mit diesem zweifelhaften Dokument befasst und kommt zu einem vernichtenden Urteil. Wir sind dankbar, dass wir diesen Artikel hier unverändert und in voller Länge übernehmen dürfen. An dieser Stelle nur einige wenige Details daraus.

Die methodisch-handwerklichen Mängel sind zahlreich. Das Leitliniengremium war nicht repräsentativ besetzt, es wurden keine klinisch relevanten Fragen gestellt. Es fehlen die für eine Leitlinie erforderliche systematische Recherche und Bewertung der Literatur. Ob eine strukturierte Konsensfindung stattgefunden hat – das Rückgrat einer guten Leitlinie – ist nicht zu beurteilen, da kein detaillierter Report zur Erstellung präsentiert ist, eine unabdingliche Qualitätsanforderung an jede Leitlinie. Somit erfüllen die methodischen Details nicht die Kriterien einer S2-, geschweige denn einer S3-Leitlinie. Lang ist auch die Liste der inhaltlichen Mängel und fragwürdigen Annahmen, die im AMB-Artikel detailliert und nachvollziehbar angesprochen werden.

Doch zurück zu den PCSK9-Antikörpern. Aus pharmakologischer Sicht eine überaus interessante Substanzgruppe mit einem wirklich innovativen Wirkmechanismus – nur leider bisher ohne Nachweis eines überzeugenden Zusatznutzens, wie mehrfach vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bestätigt. Angesichts der im Vergleich zu Statinen etwa 100-fach höheren Therapiekosten der PCSK9-Antikörper (1) wünscht man sich dringend eine neutrale Bewertung ohne Interessenkonflikte.

Und genau in dieser Disziplin schneidet die neue „Leitlinie“ besonders schlecht ab, wie die der AMB recherchiert hat: Knapp 70 % der Autorinnen und Autoren der Leitlinie haben Interessenkonflikte mit den Herstellern der PCSK9-Antikörper, keinerlei Interessenkonflikte mit Pharmafirmen bestehen bei gerade mal 10 %. Über vier Fünftel der insgesamt 86 Reviewer aus den nationalen kardiologischen Gesellschaften geben Interessenkonflikte an. Eine unabhängige Leitlinienerstellung sieht anders aus, die prominente Präsenz der PCSK9-Antikörper ist vor diesem Hintergrund nicht mehr verwunderlich.

Ein Kommentar in der Zusammenfassung des AMB-Artikels trifft es auf den Punkt: Die Zielvorgabe „as low as possible“ trifft vor allem für das Niveau der Leitlinie zu: Mehr Schaden kann man der Reputation von Leitlinien nicht antun.

Mühlbauer, B.

Literatur

- 1 Klose G, Schwabe U: Lipidsenkende Mittel. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2019*. Springer-Verlag GmbH Deutschland, 2019; 749-760.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Den Patienten stets verpflichtet – Andenken an Prof. Dr. med. Dietrich Höffler

Die AkdÄ nimmt Abschied von Prof. Dr. med. Dietrich Höffler, der am 9. Februar 2020 verstarb. Seit 1980 war er Mitglied der AkdÄ, von 1994 bis 2006 ihr stellvertretender Vorsitzender, 2014 wurde er zu ihrem Ehrenmitglied ernannt.

1934 in Tilsit geboren, studierte Dietrich Höffler, nach Abitur in Bielefeld, Medizin an den Universitäten Marburg, Hamburg, Innsbruck und Göttingen. Nach seinem Staatsexamen 1959 war er bis 1965 als Assistenzarzt in Göttingen tätig und baute dann Abteilungen für Nephrologie auf, zunächst in Berlin und später – als Oberarzt – an der Universitätsklinik Mainz.

1970 habilitierte er sich mit dem Thema „Antibakterielle Therapie bei Niereninsuffizienz“. Auf Einladung von Professor Felix Anschütz wechselte er 1973 nach Darmstadt. Dort begründete er die Medizinische Klinik III für Nieren- und Hochdruckkrankheiten an den dortigen Städtischen Kliniken.

Die gute klinische Versorgung der „Nierenkranken“ war dabei stets sein oberstes Ziel. Dies gab er auch als Maxime an die Studierenden im Praktischen Jahr weiter, deren Ausbildung er persönlich übernahm. Auf legendären „Antibiotikawanderungen“ wurden ihnen in kleinen Verschnaufpausen die Prinzipien antiinfektiöser Therapie beigebracht. Bis kurz vor seinem Ruhestand leistete er selbst Bereitschaftsdienste ohne zusätzliche ärztliche Assistenz. Seine knappe Begründung dafür: Er müsse ja schließlich wissen, was in seiner Klinik passiert. Großes Engagement für die Patienten, auch für ihre Sorgen und Nöte, Pünktlichkeit und Zuverlässigkeit wurden von ihm vorgelebt.

Schon Anfang der 80er Jahre wurden von ihm „ethische Fallbesprechungen“ im Stations-team eingeführt. Neben dem großen persönlichen Engagement für Patienten und Mitarbeiter fand er noch Zeit, zahlreiche Bücher und Publikationen zu verfassen, sowie für die Mitarbeit in der Paul-Ehrlich-Gesellschaft. Er widmete sich der Fortbildung junger Ärzte in der Landesärztekammer Hessen und war für die Gutachter- und Schlichtungsstelle aktiv.

2004 erhielt er für seine Verdienste um die ärztliche Fort- und Weiterbildung die Ernst-von-Bergmann-Plakette.

In seiner knapp bemessenen Freizeit war er ein leidenschaftlicher Reiter, Bergsteiger und Wanderer. Zahlreiche 3000er in den Alpen hat er bestiegen. Er interessierte sich für Geschichte und Biographien.

Professor Höffler übernahm die Chefredaktion der Zeitschrift „Arzneiverordnungen in der Praxis“ im Jahr 1997. Über 17 Jahre lang prägte er dieses Publikationsorgan der AkdÄ mit seinem persönlichen Stil: Die Artikel sollten praktisch orientiert und auch für den Nichtspezialisten verständlich sein.

Manuskripte zu einer Vielzahl von arzneitherapeutisch und sicherheitsrelevanten Themen wurden von ihm angefordert und redigiert. Auch hier, wie in seiner Klinik, fühlte er sich für jeden Arbeitsschritt persönlich verantwortlich. Blieben die angeforderten Artikel aus, schrieb er sie teilweise selbst. War der zuständige Mitarbeiter erkrankt, brachte er die Belegexemplare für die Autoren selbst zur Post.



Ein besonderes Anliegen war ihm, dass alle Kolleginnen und Kollegen, vom jungen Assistenten bis zum spezialisierten Facharzt, in AVP gut umsetzbare Informationen finden konnten.

Professor Höffler hat die Arzneimittelkommission über 34 Jahre in unverwechselbarer Weise mitgestaltet. Vorstand und Geschäftsstelle sowie die Redaktion von AVP trauern um ihn. Wir werden sein Andenken in Ehren bewahren.

Die Redaktion von „Arzneiverordnung in der Praxis“
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Sollen alle Blutdrucktabletten vor dem Schlafengehen eingenommen werden?

Zusammenfassung

In einer spanischen Studie nahmen 19.084 Patienten randomisiert in zwei Gruppen ihre Blutdruckmedikation entweder morgens nach dem Aufstehen oder abends vor dem Schlafen gehen ein. In einem Beobachtungszeitraum von im Mittel 6,3 Jahren wurde die Ereignisrate klinisch relevanter Endpunkte nahezu halbiert.

Zieschang, M.

Bisher galt die allgemeine Regel für Hochdruckpatienten, möglichst alle Tabletten gleich nach dem Aufstehen oder zumindest zum Frühstück einzunehmen. Eine zusätzliche abendliche Gabe war lediglich für Patienten mit fehlender Nachtabenkung oder therapieresistenter Hypertonie vorgesehen. So sollten die Einnahmetreue gefördert und die morgendlichen Blutdruckerhöhungen am wirkungsvollsten behandelt werden.

Diese Jahrzehnte lang geübte Praxis wird jetzt durch die Studie von Hermida et al. infrage gestellt (1). In dieser wurden 19.084 Patienten mit einem mittleren Alter von 60,5 Jahren mit Bluthochdruck 1:1 randomisiert zwei Gruppen (siehe Tabelle 1) zugeteilt: Sie sollten entweder die gesamte Menge an Antihypertensiva zum Schlafengehen oder nach dem Aufwachen einnehmen. Beim Einschluss und danach mindestens einmal jährlich wurden 48h-Langzeitblutdruckmessungen (ambulantes Blutdruck-Monitoring, ABPM) vorgenommen. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 6,3 Jahre. Der kombinierte primäre Endpunkt waren kardiovaskuläre Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, koronare Revaskularisation, Herzinsuffizienz oder Schlaganfall).

Literatur

- Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M et al.: Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. Eur Heart J 2019; Epub ahead of print: ehz754.

Tabelle 1: Basischarakteristika der Studienteilnehmer (nach (1))

Variable*	Alle	Tabletteneinnahme nach Aufwachen	Tabletteneinnahme vor Einschlafen	p-Wert zwischen den Gruppen
Teilnehmer [n]	19.084	9552	9532	–
Alter [Jahre]	60,5 ± 13,7	60,5 ± 13,9	60,6 ± 13,5	0,831
BMI [kg/m ²]	29,7 ± 4,8	29,6 ± 4,8	29,7 ± 4,7	0,030
Diabetes mellitus Typ 2 [%]	23,9	23,7	24,1	0,484
Raucher [%]	15,2	15,6	14,8	0,129
Chronische Nierenerkrankung [%]	29,4	29,9	28,9	0,141
Vorherige kardiovaskuläre Ereignisse [%]	10,4	10,8	10,0	0,054
Dauer der Hypertonie [Jahre]	8,7 ± 8,3	8,6 ± 8,3	8,8 ± 8,2	0,137
Systolischer Durchschnitt (48h ABPM) [mmHg]	131,6 ± 13,8	131,4 ± 14,4	131,7 ± 13,3	0,306
Diastolischer Durchschnitt (48h ABPM) [mmHg]	77,4 ± 10,4	77,2 ± 10,6	77,5 ± 10,3	0,104
Non-Dipper** [%]	49,3	49,0	49,5	0,363

ABPM: Ambulatory blood pressure monitoring = ambulantes Blutdruck-Monitoring;

* Die Werte sind als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) dargestellt, wenn nicht anders angegeben ist.

** Non-Dipper: Patienten ohne eine nächtliche Absenkung ihrer Blutdruckwerte.

Die Patienten, die ihre antihypertensive Medikation vor dem Schlafengehen einnahmen, hatten adjustiert nach Alter, Diabetes mellitus, chronischer Nierenerkrankung, Rauchen, HDL-Cholesterin, mittlerem nächtlichen systolischen Blutdruck und Absinken des nächtlichen systolischen Blutdrucks nur das halbe Risiko den zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunkt zu erreichen (Hazard Ratio [HR] 0,55; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,50–0,61; $p < 0,001$). Dies traf auch für die einzelnen kardiovaskulären Endpunkte zu: kardiovaskulärer Tod (HR 0,44; 95 % CI 0,34–0,56), Herzinfarkt (HR 0,66; 95 % CI 0,52–0,84), koronare Revaskularisationen (HR 0,60; 95 % CI 0,47–0,75), Herzinsuffizienz (HR 0,58; 95 % CI 0,49–0,70) und Schlaganfall (HR 0,51; 95 % CI 0,41–0,63) (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Ergebnisse: adjustierte Hazard Ratios, absolute Risikoreduktion und Number needed to treat nach (1) mit Kommentaren (HR < 1 bedeutet: Einnahme der Tabletten vor dem Schlafengehen besser)

Ereignisse	Hazard Ratio (95 % CI) p-Wert	N Tag	N Nacht	N Gesamt	Absolute Risikoreduktion (95 % CI)	Number needed to treat (95 % CI)
Alle ¹	0,58 (0,54–0,62) $p < 0,001$	2068	1178	3246	9,29 (8,23–10,35)	10,76 (9,66–12,14)
Kardiovaskuläre Ereignisse ²	0,57 (0,53–0,62) $p < 0,001$	1566	888	2454	7,08 (6,13–8,02)	14,13 (12,46–16,30)
Kardiales Ergebnis ³	0,55 (0,50–0,61) $p < 0,001$	1133	619	1752	5,37 (4,55–6,18)	18,63 (16,17–21,97)
Schlaganfall	0,51 (0,41–0,63) $p < 0,001$	229	116	345	1,18 (0,80–1,56)	84,71 (64,18–124,55)
Koronare Ereignisse ⁴	0,56 (0,49–0,64) $p < 0,001$	575	310	885	2,77 (2,17–3,36)	36,13 (29,74–46,04)

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Ereignisse;

¹ Alle: Tod gleich welcher Ursache, Herzinfarkt, koronare Revaskularisation, Herzinsuffizienz, ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfall, Angina pectoris, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Netzhautarterienverschluss und transitorisch ischämische Attacke;

² Kardiovaskuläre Ereignisse: kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, koronare Revaskularisation, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Angina pectoris, periphere arterielle Verschlusskrankheit und transitorisch ischämische Attacke;

³ Kardiovaskuläres Ergebnis: kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, koronare Revaskularisation, Herzinsuffizienz und Schlaganfall;

⁴ Koronare Ereignisse: kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt und koronare Revaskularisation.

Eine mögliche Begründung für diese beeindruckende Verbesserung klinisch relevanter Endpunkte könnte die deutlich niedrigere Einstellung nächtlicher Blutdruckwerte gewesen sein. Nur die Hälfte der Patienten mit morgendlicher Einnahme zeigte eine nächtliche Absenkung ihrer Blutdruckwerte („Dipper“) verglichen mit fast zwei Drittel der Patienten mit nächtlicher Einnahme (50 % vs. 63 %; $p < 0,001$) (siehe Tabelle 3).

Muss nun die klinische Routine geändert werden? Immerhin blieb der Effekt auf den primären Endpunkt bestehen, wenn für Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen, Rauchen, Ausgangswerte des nächtlichen systolischen Blutdrucks und vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen adjustiert wurde. Restunsicherheiten in der aktuellen Studie bestehen in Gruppenunterschieden in den jeweils eingesetzten Antihypertensiva. Diese erscheinen einerseits zu gering, um die relativ großen Effekte zu erklären, wie auch ein Kommentar im BMJ anmerkte (2). Andererseits waren sie statistisch signifikant, was in sehr großen Kollektiven durchaus einen Effekt haben kann. Somit müssen, wie üblich in der medizinischen Wissenschaft, diese Beobachtungen durch weitere Studien bestätigt werden. Immerhin hatte dieselbe Arbeitsgruppe vor einigen Jahren eine kleinere Studie mit ähnlichen Ergebnissen veröffentlicht (3). Für 2020 werden die Ergebnisse einer weiteren Studie aus dem Vereinigten Königreich erwartet (4).

2 Mayor S: Taking antihypertensives at bedtime nearly halves cardiovascular deaths when compared with morning dosing, study finds. BMJ 2019; 367: l6173.

3 Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR: Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. J Am Soc Nephrol 2011; 22: 2313–2321.

4 Treatment in morning versus evening study: <http://www.isrctn.com/ISRCTN18157641>. Letzter Zugriff: 23. Januar 2020.

Tabelle 3: Abschlusscharakteristika der Studienteilnehmer (nach (1))

Variable*	Aufwachen	Einschlafen	p-Wert zwischen den Gruppen
Anzahl der Antihypertensiva	1,8 ± 0,89	1,71 ± 0,93	< 0,001
AT1-Blocker [%]	53,1	53,1	0,995
ACE-Hemmer [%]	25,3	23,4	0,002
Kalziumantagonisten [%]	32,7	36,8	< 0,001
Betablocker [%]	22	17,5	< 0,001
Diuretika [%]	46,5	39,5	< 0,001
Kreatinin [mg/dl]	1,16 ± 0,96	1,06 ± 0,9	< 0,001
LDL-Cholesterin [mg/dl]	120,7 ± 36,6	118,2 ± 36,5	0,002
Systolischer Durchschnitt (48h ABPM) [mmHg]	125,6 ± 14,5	124,3 ± 12,9	0,294
Systolischer Durchschnitt tagsüber [mmHg]	129,5 ± 14,7	129,2 ± 13,4	0,294
Systolischer Blutdruck nachts [mmHg]	118,0 ± 16,6	114,7 ± 14,6	< 0,001
Diastolischer Durchschnitt (48h ABPM) [mmHg]	73,1 ± 9,9	72,2 ± 9,2	< 0,001
Diastolischer Durchschnitt tagsüber [mmHg]	76,7 ± 10,1	76,3 ± 10,0	0,124
Diastolischer Blutdruck nachts [mmHg]	66,1 ± 10,1	64,5 ± 9,3	< 0,001
Non-Dipper** [%]	50,3	37,5	< 0,001

ABPM: Ambulatory blood pressure monitoring = ambulantes Blutdruck-Monitoring;

* Die Werte sind als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) dargestellt, wenn nicht anders angegeben ist.

** Non-Dipper: Patienten ohne eine nächtliche Absenkung ihrer Blutdruckwerte.

Fazit für die Praxis

In einer kontrollierten prospektiven Studie zeigen sich beeindruckende Vorteile in patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten bei der abendlichen Einnahme von Anti-

hypertensiva im Vergleich zur morgendlichen Gabe. Vor einer generellen Umstellung der bisherigen Praxis sollte eine Bestätigung durch weitere Arbeiten erfolgen.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Dieser Artikel wurde am 20. Februar 2020 vorab online veröffentlicht.

Statintherapie bei älteren Patienten in der Primärprävention?

Zusammenfassung

Es wird weiterhin diskutiert, ob Statine zur Primärprävention auch bei älteren Personen eingesetzt werden sollten. Aktuelle Metaanalysen und Subgruppenanalysen legen nahe, dass bei Personen ab etwa 75 Jahren das Nutzen-Risiko-Verhältnis keine Verordnung rechtfertigt, insbesondere bei reduziertem Allgemeinzustand bzw. kurzer Lebenserwartung. Ausnahme sind Patienten mit Diabetes mellitus.

Ob auch ältere Patienten von einer Behandlung mit Statinen profitieren, ist eine relevante und vieldiskutierte Frage. Unterscheiden muss man die Primärprävention, also die Behandlung von gesunden Patienten zur Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität, von der Sekundärprävention als Vermeidung von Komplikationen bei bereits manifester koronarer Herzerkrankung.

Die Verordnung von Statinen nimmt kontinuierlich zu, in den letzten zehn Jahren hat sich die Verordnungsprävalenz mehr als verdoppelt (1). Statine werden auch bei älteren Personen häufig verordnet, in den USA verdreifachte sich die Einnahme von Statinen bei über 79-Jährigen von 8,8 % in den Jahren 1999–2000 auf 34,1 % in den Jahren 2011–2012 (2).

Die Indikation zur Statingabe wird bei einem bestimmten Gesamtrisiko gestellt, das durch Risiko-Scores bestimmt werden kann. In Deutschland liegt die Schwelle bei 20 % Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis in zehn Jahren (3), während in den USA diese Schwelle nur bei 7,5 % liegt. Daraus resultiert eine deutlich höhere Number needed to treat in den USA, also eine größere Anzahl von Personen, die von der Einnahme mehr Nach- als Vorteile haben.

Im Jahr 2016 kam die US Preventive Services Task Force zum Schluss, dass die Evidenz nicht ausreichend sei, um eine Aussage bezüglich einer Nutzen-Risiko-Abwägung der Statintherapie bei Personen, die älter als 75 Jahre sind, zu machen (4).

In einem Übersichtsartikel von Gurwitz et al. wurde 2016 zusammengefasst, dass in den Studien PROSPER, JUPITER und HOPE-3 bei Erwachsenen über 75 Jahren ein mäßiger Nutzen bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte, aber kein signifikanter Nutzen bezüglich der Gesamtmortalität festzustellen sei (5). In einer Post-hoc Analyse der ALLHAT-LLT Studie (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial-Lipid Lowering Trial, (6)) gab es bei Erwachsenen über 65 Jahren ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen Atorvastatin- und Placebogruppe bezüglich der Gesamtmortalität. Bei Erwachsenen über 75 Jahren kam es sogar zu einer nichtsignifikanten Erhöhung der Sterblichkeit (Hazard Ratio 1,34 für Pravastatin vs. Placebo; 95 % Konfidenzintervall 0,98–1,84; $p = 0,07$) (7).

Die Ergebnisse einer weiteren Studie aus Australien bezüglich Statintherapie bei älteren Menschen (STAREE) werden 2020 erwartet (8).

In einer Beobachtungsstudie konnte kein Nutzen bei Erwachsenen über 75 Jahren, die keine Diabeteserkrankung hatten, gezeigt werden (9). Bei Patienten mit Diabetes mellitus

Freitag, M.

Literatur

- 1 Klose G, Schwabe U: Lipidsenkende Mittel. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2019. Springer-Verlag GmbH Deutschland, 2019; 749-760.
- 2 Johansen ME, Green LA: Statin use in very elderly individuals, 1999-2012. JAMA Intern Med 2015; 175: 1715-1716.
- 3 Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention. S3-Leitlinie. AWMF-Register-Nr. 053-024, DEGAM-Leitlinie Nr. 19; Berlin, 2017.
- 4 Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. US Preventive Services Task Force. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. J Am Med Assoc 2016; 316: 1997-2007.
- 5 Gurwitz JH, Go AS, Fortmann SP. Statins for primary prevention in older adults: uncertainty and the need for more evidence. J Am Med Assoc 2016; 316: 1971-1972.
- 6 ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002; 288: 2981-2997.
- 7 Han BH, Sutin D, Williamson JD et al., ALLHAT Collaborative Research Group: Effect of Statin Treatment vs Usual Care on Primary Cardiovascular Prevention Among Older Adults: The ALLHAT-LLT Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2017; 177: 955-965.
- 8 STAREE. A clinical trial of STATIN therapy for Reducing Events in the Elderly: ClinicalTrials.gov. NCT02099123.
- 9 Ramos R, Comas-Cufí M, Martí-Lluch R et al.: Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study. Br Med J 2018; 362: k3359.

könnte die Situation anders aussehen, allerdings vor allem in der Gruppe der 75- bis 84-Jährigen mit einem kardiovaskulären Gesamtrisiko von > 20 % in zehn Jahren.

Auch in einer aktuellen Metaanalyse zur Statintherapie bei älteren Menschen konnte ein Nutzen nur in der Sekundärprävention, nicht aber in der Primärprävention gezeigt werden (10).

Zu den Risiken der Statintherapie bei älteren Menschen zählen muskuloskelettale Erkrankungen inklusive Myopathien, Myalgien, Muskelschwäche, Verletzungen, Arthropathien und dadurch Verschlechterung des Allgemeinzustands und möglicherweise Frailty. Außerdem kann es zu kognitiven Beeinträchtigungen mit erhöhter Sturzgefahr und Behinderung kommen (11).

Trotz der limitierten Evidenz heißt es in der Leitlinie des American College of Cardiology und der American Heart Association von 2018, dass bei Erwachsenen ab 75 Jahren mit einem LDL-Cholesterin von 70–189 mg/dl (1,7–4,8 mmol/l) eine moderate Statintherapie sinnvoll sein könnte (12). Diese nicht durch Evidenz belegte Empfehlung wird in einem aktuellen Kommentar von Neil Skolnik zurecht kritisiert, insbesondere auch bezüglich des nicht nachvollziehbaren LDL-Schwellenwertes von 70 mg/dl. Darin werden vier Kategorien von Situationen genannt, bei denen über das Absetzen bzw. Fortführen der Statine nachgedacht werden sollte (13):

1. Ältere Patienten mit Frailty und limitierter Lebenserwartung: Absetzen.
2. Sekundärprävention bei vorliegenden kardiovaskulären Erkrankungen: Fortführen.
3. Patienten mit Diabetes: Fortführen.
4. Erwachsene älter als 75 Jahre zur Primärprävention: gemeinsame Entscheidungsfindung, limitierte Evidenz.

Fazit für die Praxis

Bei Personen über 75 Jahren ohne Diabetes liegen derzeit keine überzeugenden Hinweise für ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis der Statintherapie in der Primärprävention

vor. Insbesondere bei reduzierter Lebenserwartung und eingeschränktem Allgemeinzustand sollte ein Absetzen diskutiert werden.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

10 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.

11 Mansi I, Frei CR, Pugh MJ et al.: Statins and musculoskeletal conditions, arthropathies, and injuries. *J Am Med Assoc* 2013; 173: 1-10.

12 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.

13 Skolnik N: Reexamining Recommendations for Treatment of Hypercholesterolemia in Older Adults. *JAMA* 2019; 321: 1249-1250.

Niederländische Empfehlungen zur sicheren Anwendung von Arzneimitteln bei Leberzirrhose

Das Vorliegen einer Leberzirrhose bei einem Patienten kann den Stoffwechsel und die Dosis-Wirkungsbeziehung von verabreichten Arzneimitteln verändern und das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen. Eine niederländische Arbeitsgruppe hat evidenzbasierte Empfehlungen für den Einsatz und die Dosierung zahlreicher praxisrelevanter Arzneimittel bei Leberzirrhose erarbeitet, die im folgenden Beitrag zusammengefasst dargestellt werden.

Ursachen und Häufigkeit der Leberzirrhose

In den westlichen Industrienationen sind die häufigsten Ursachen für eine Leberzirrhose Alkoholabusus, chronische Virushepatitiden B und C sowie nichtalkoholische Fettlebererkrankungen (NAFLD). Seltener Ursachen sind u. a. Autoimmunhepatitiden, primäre biliäre Cholangitis (PBC), primär sklerosierende Cholangitis (PSC), medikamentös-toxische Lebererkrankungen (z. B. Amiodaron, Methotrexat), Stoffwechselkrankheiten (Hämochromatose, M. Wilson, Alpha1-Antitrypsinmangel), chronische Stauungsleber und Budd-Chiari-Syndrom. Für Deutschland wird die Prävalenz der Leberzirrhose altersstandardisiert auf etwa 900/100.000 geschätzt (1).

Leberzirrhose:

Veränderte Pharmakodynamik und -kinetik bestimmter Arzneimittel

In Abhängigkeit von der verbliebenen Leberfunktion kann bei einer Leberzirrhose der Stoffwechsel einiger Arzneimittel verändert sein. Daher muss gegebenenfalls die Dosis angepasst werden oder bestimmte Arzneimittel sollten ganz vermieden werden. Ursächlich für die Veränderungen der Pharmakodynamik und -kinetik ist vor allem ein verminderter hepatischer First-Pass-Effekt durch den veränderten Blutfluss durch die Leber sowie eine verminderte Aktivität von Arzneimittel metabolisierenden Enzymen, z. B. durch deren quantitative Abnahme (2). Weitere Faktoren für einen veränderten Arzneistoffwechsel sind z. B. eine Hypalbuminämie, die zu einer geringeren Proteinbindung und höheren Serumspiegeln von Arzneimitteln führen kann oder das Vorliegen von Aszites, das zu einem höheren Verteilungsvolumen führt. Die Aufnahme von Arzneimitteln kann durch eine portale Hypertension verändert sein. Darüber hinaus kann eine gestörte biliäre als auch renale Ausscheidung von Arzneimitteln bzw. deren Metaboliten zu erhöhten Serumspiegeln von Arzneimitteln führen. Medikamente mit einer extrarenalen Dosisfraktion (Q_0 -Wert) $> 0,5$ werden hauptsächlich über die Leber ausgeschieden. Patienten mit einer Leberzirrhose können eine eingeschränkte hepatische Elimination dieser Medikamente haben, die von der Schwere der Leberzirrhose abhängig ist.

Für Patienten mit Leberzirrhose geht die Verordnung bestimmter Arzneimittel mit besonderen Risiken einher, vor allem wenn spezifische Dosisempfehlungen nicht beachtet werden (3): Die Nierenfunktion kann sich verschlechtern, es können gastrointestinale Blutungen auftreten oder eine hepatische Enzephalopathie kann induziert oder verschlechtert werden. Demgegenüber ist das Risiko für eine arzneimittelbedingte idiosynkratische Hepatotoxizität bei einem Patienten mit Leberzirrhose nicht höher als bei einem

Stammschulte, T.

Weersink, R.

Sauerbruch, T.

Poralla, T.

Farker, K.

Köberle, U.

Borgsteede, S. D.

Literatur

- 1 Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F et al.: Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol* 2018; 69: 718-735.
- 2 Lewis JH, Stine JG: Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis - a practical guide. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 1132-1156.
- 3 Franz CC, Hildbrand C, Born C et al.: Dose adjustment in patients with liver cirrhosis: impact on adverse drug reactions and hospitalizations. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 1565-1573.

Patienten mit gesunder Leber. Jedoch können die Folgen einer solchen zusätzlichen Leberschädigung für einen Patienten mit Leberzirrhose schwerwiegender sein.

Niederländische Empfehlungen

Eine niederländische Arbeitsgruppe hat über 200 Arzneimittel hinsichtlich einer sicheren Anwendung bei Leberzirrhose evaluiert (4). Ausgewählt wurden Arzneimittel, die häufig zur Behandlung von Komplikationen bei Leberzirrhose eingesetzt oder generell breit angewendet werden. Anhand einer umfassenden Literaturrecherche wurden die Arzneimittel durch ein Expertengremium verschiedenen Sicherheitskategorien zugeordnet (siehe Tabelle 1) und gegebenenfalls Dosierungsempfehlungen in Abhängigkeit von dem Grad der Leberfunktionseinschränkung erarbeitet (5). Diese Empfehlungen wurden in den Niederlanden in die dort relevanten Verordnungssoftware-Systeme (Clinical decision support systems) integriert. Außerdem werden die Empfehlungen online zur Verfügung gestellt, allerdings nur in niederländischer Sprache: <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl>. Empfehlungen für einige kürzlich bewertete Arzneimittel (wie z. B. Benzodiazepine, SSRI oder typische Antipsychotika) lassen sich auch in englischer Sprache abrufen: <https://www.drugsinlivercirrhosis.org/healthcare-professionals/>.

4 Weersink RA, Bouma M, Burger DM et al.: Evidence-Based Recommendations to Improve the Safe Use of Drugs in Patients with Liver Cirrhosis. *Drug Saf* 2018; 41: 603-613.

5 Weersink RA, Bouma M, Burger DM et al.: Evaluating the safety and dosing of drugs in patients with liver cirrhosis by literature review and expert opinion. *BMJ Open* 2016; 6: e012991.

Tabelle 1: Sicherheitskategorien für Arzneimittel bei Patienten mit Leberzirrhose (modifiziert nach (4) und (5))

Sicherheitskategorie	Kurzbeschreibung	Empfehlung
sicher	Sicherheit bei Leberzirrhose durch valide Daten belegt.	Arzneimittel kann bei Patienten mit Leberzirrhose eingesetzt werden. Eventuell Dosisanpassung.
keine zusätzlichen Risiken bekannt	Daten nur begrenzt vorhanden, jedoch ohne Hinweise auf zusätzliche Risiken.	
zusätzliche Risiken bekannt	Daten nur begrenzt vorhanden, zeigen Hinweise auf zusätzliche Risiken bei Leberzirrhose.	Keine Anwendung bei Patienten mit Leberzirrhose, wenn Alternativen verfügbar, die sicherer sind.
nicht sicher	Daten zeigen, dass Anwendung bei Leberzirrhose nicht sicher ist.	Anwendung bei Patienten mit Leberzirrhose vermeiden.
unklar	Daten nicht ausreichend um Sicherheit bei Leberzirrhose zu beurteilen.	Keine Anwendung bei Patienten mit Leberzirrhose wenn sichere Alternativen verfügbar sind. Individuelle Nutzen-Risiken-Abwägung.
abhängig von Grad der Zirrhose	Sicherheit abhängig vom Schweregrad entsprechend Child-Pugh.	

Für 209 Arzneimittel wurden 218 Empfehlungen formuliert (bei 9 Arzneimitteln wurden jeweils 2 Empfehlungen für verschiedene Applikationswege oder Indikationen erarbeitet). In 29 von 218 Empfehlungen (13 %) wurden die Arzneimittel als „sicher“ für die Anwendung bei Leberzirrhose eingestuft und 60 (28 %) wurden der Kategorie „keine zusätzlichen Risiken bekannt“ zugeordnet. Arzneimittel in diesen beiden Kategorien können bei Leberzirrhose eingesetzt werden, es können jedoch Dosisanpassungen notwendig sein und auf Nebenwirkungen sollte geachtet werden. Für drei Arzneimittel (Methadon, Heparin und Azathioprin) wurden zusätzliche Risiken bei Leberzirrhose festgestellt, wie ein hepatopulmonales Syndrom oder eine Verlängerung der QT-Zeit (Methadon), ein höheres Risiko für hämatologische Nebenwirkungen (Azathioprin) oder ein höheres Blutungsrisiko (Heparin). 30 Arzneimittel (14 %) wurden generell als „unsicher“ für Patienten mit Leberzirrhose eingestuft. Hauptgrund für die Einstufung als „unsicher“ waren erhebliche Veränderungen

Tabelle 2: Übersicht ausgewählter Arzneimittel nach Indikationsgebiet und Einstufung in die Sicherheitskategorien (modifiziert nach (4)). Zu den mit * gekennzeichneten Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen wurden von den Autoren dieses Artikels in Tabelle 3 Kommentare ergänzt.

Gruppe	Sicherheitskategorie					
	Sicher	Keine zusätzlichen Risiken bekannt	Zusätzliche Risiken bekannt	Nicht sicher	Unbekannt	Sicherheit vom Grad der Zirrhose abhängig
Schwach wirk-same Analgetika	Paracetamol *	Tramadol (1) *	–	COX-2-Hemmer (2) NSAR (2)	–	Codein (3)
Stark wirksame Analgetika *	–	Buprenorphin (1) Morphin (1) Oxycodon (1)	Methadon	–	Hydro-morphon (1)	Fentanyl (1) Pethidin Tapentadol (1, 4)
Antibiotika/ Penicilline	Amoxicillin Amoxicillin-Clavulansäure	Piperacillin-Tazobactam	–	–	Penicillin G Flucloxacillin	–
Antibiotika/ Chinolone	Ciprofloxacin Ofloxacin Norfloxacin	Moxifloxacin	–	–	Levofloxacin	–
Antibiotika/ Makrolide	–	Azithromycin Clarithromycin Erythromycin Roxithromycin (1)	–	–	–	–
Antibiotika/ sonstige	Rifaximin	Sulfamethoxazol/ Trimethoprim Trimethoprim Clindamycin (1) Fosfomycin p.o.	–	–	Nitrofurantoin Doxycyclin Minocyclin Fosfomycin i.v.	Tigecyclin (1)
Antidiabetika	Insulin Acarbose	Dapagliflozin (1) Empagliflozin Glibenclamid (1) Gliclazid (1) Glimepirid (1) Linagliptin Saxagliptin Vildagliptin	–	–	–	Sitagliptin Metformin*
Herz-Kreislauf-Medikamente	Atenolol Carvedilol (1) * Propranolol (1) *	Bisoprolol (1) Amlodipin (1) Diltiazem (1) Nifedipin (1)	–	Nebivolol Nitrendipin	–	ACE-Hemmer (2, 4) Sartane (2, 4) Lercanidipin (4) Verapamil (1, 4)
Diuretika	Furosemid Spironolacton	Hydrochlorothiazid Eplerenon	–	Triamteren	Chlorthalidon Indapamid	–
Antithrombo-tische Mittel	–	ASS (1) Dalteparin (1) Enoxaparin (1) Nadroparin (1) Phenprocoumon (1)	Heparin (1)	–	Tinzaparin	Clopidogrel (4) Prasugrel Ticagrelor
Lipidsenker	Colestyramin	Colesevelam	–	Atorvastatin	Fenofibrat	Simvastatin (1) Ezetimib (3) Pravastatin (1) Rosuvastatin (1)
PPI	–	Esomeprazol (1)	–	Lansoprazol Pantoprazol	–	Omeprazol (1, 4)
Andere Arzneistoffe	Lactulose Prednisolon Prednison	Metoclopramid (1) Ranitidin Macrogol Bisacodyl	Azathioprin	Budesonid	Antazida Senna	Acamprosate Domperidon (1, 4) Mycophenolatmofetil

(1) Dosisanpassung notwendig, (2) Empfehlung gilt für alle Arzneistoffe dieser Klasse, (3) unsicher in Child-Pugh-Klassen B und C, (4) unsicher in Child-Pugh-Klasse C

bei der Pharmakodynamik. Ein Beispiel hierfür sind NSAR, die bei Patienten mit Leberzirrhose mit einem höheren Risiko für Nierenschäden einhergehen als bei gesunden Patienten. Bei 57 Arzneimitteln (26 %) war die Sicherheit abhängig vom Grad der Leberzirrhose. Für 39 Arzneimittel (18 %) wurde die Datenlage als unzureichend eingestuft. Bei 67 Arzneimitteln (31 %) ist eine Anpassung der Dosierung erforderlich.

Tabelle 2 gibt eine Übersicht, in welche Kategorien einzelne Arzneimittel für verschiedene Indikationsgebiete eingeordnet wurden und bei welchen dieser Arzneimittel besondere Empfehlungen gelten hinsichtlich Schweregrad der Leberzirrhose und Dosisanpassung. Aus Platzgründen konnten in dieser Tabelle nur ausgewählte Substanzen aufgenommen werden, für eine Gesamtübersicht aller evaluierten Arzneimittel siehe (4). Tabelle 3 enthält Kommentare der Autoren dieses Artikels zu einzelnen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen.

Tabelle 3: Kommentare zu einzelnen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen

Wirkstoff bzw. Wirkstoffgruppe	Kommentar
Paracetamol	In den niederländischen Empfehlungen wird Paracetamol als sicheres Arzneimittel bei Leberzirrhose eingestuft, das bei Child-Pugh A, B und C ohne Dosisreduktion verabreicht werden kann. Nur bei Patienten mit Zirrhose und Risikofaktoren für Hepatotoxizität (z. B. Unterernährung oder Alkoholkonsum) wird eine reduzierte Dosis von maximal 2 g pro Tag empfohlen. Demgegenüber sollte aus Sicht der an diesem Artikel beteiligten Fachmitglieder der AkdÄ bei allen Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh C eine maximale Tagesdosis von 2 g Paracetamol nicht überschritten werden.
Opioidanalgetika	Opioidanalgetika können bei Patienten mit Leberzirrhose unter guter Beobachtung bei vorsichtig aufsteigender Dosierung (Risiko der Auslösung einer hepatischen Enzephalopathie) gegeben werden. Auf die Verhinderung der Obstipation sollte bei diesen Patienten besonders geachtet werden (6-8).
Metformin	Metformin ist bei Patienten mit Diabetes und kompensierter Leberzirrhose sinnvoll. Es gibt sogar Hinweise aus unkontrollierten Studien, dass Metformin günstige pleiotrope Effekte bei diesen Patienten hat und das Überleben verbessern könnte (9;10). Dabei ist zu beachten, dass fortgesetzter Alkoholkonsum sowie eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einem erhöhten Risiko für eine Laktatazidose einhergehen. Eine GFR < 30 ml/min ist entsprechend der Fachinformation eine Kontraindikation für die Behandlung mit Metformin. Für die dekompensierte Zirrhose (Child-Pugh C) liegen zu wenige Daten vor, und sicherere Alternativen sollten bevorzugt eingesetzt werden. Wenn Metformin trotzdem eingesetzt wird, ist eine Halbierung der normalen Dosis empfohlen.
Nichtselektive Betablocker	Nichtselektive Betablocker (Propranolol, Nadolol, Carvedilol) sind bei der Leberzirrhose Standardmedikamente zur Verhinderung der Varizenblutung (11-14). Sie sollten lediglich bei eingeschränkter Nierenfunktion bzw. Kreatininanstieg und/oder niedrigem Blutdruck (< 90 mmHg systolisch) nicht verabreicht bzw. abgesetzt werden.

In Tabelle 4 sind die Dosisanpassungen für die entsprechenden Arzneimittel (alphabetisch geordnet) im Einzelnen beschrieben. Die Angaben in dieser Tabelle wurden von der o. g. Website entnommen und ins Deutsche übersetzt.

In Tabelle 5 sind einige Arzneimittel aufgeführt, die nach unserer Erfahrung bei Patienten mit Leberzirrhose in Deutschland von Bedeutung sein können, aber bislang nicht im Rahmen des niederländischen Projekts bewertet wurden. Dargestellt werden hier die Empfehlungen aus den aktuellen Fachinformationen in Bezug auf Patienten mit Leberzirrhose.

Hinsichtlich des für die Klassifizierung der Leberfunktion verwendeten Child-Pugh-Scores ist anzumerken, dass die Bestimmung der vielfältigen Leberfunktionen – anders als bei den Nieren – schwierig ist. In den Child-Pugh-Score gehen neben Laborwerten (Albumin, Bilirubin, INR) mit der Aszitesmenge und dem Enzephalopathie-Grad zwei Parameter ein, die subjektiv unterschiedlich bewertet werden können. Für die Evaluation zur Transplantation wird daher der objektivere MELD- bzw. MELD-Natrium-Score verwendet (Model of End Stage Liver Disease: Kreatinin, Bilirubin, INR und Natrium).

6 American Association for the Study of Liver D, European Association for the Study of the L: Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. J Hepatol 2014; 61: 642-659.

7 Soleimanpour H, Safari S, Shahsavari Nia K et al.: Opioid drugs in patients with liver disease: a systematic review. Hepat Mon 2016; 16: e32636.

8 Tovoli F, De Lorenzo S, Samolsky Dekel BG et al.: Oral oxycodone/naloxone for pain control in cirrhosis: Observational study in patients with symptomatic meta-static hepatocellular carcinoma. Liver Int 2018; 38: 278-284.

9 Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA et al.: Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. Hepatology 2014; 60: 2008-2016.

10 Loomba R: Rationale for conducting a randomized trial to examine the efficacy of metformin in improving survival in cirrhosis: pleiotropic effects hypothesis. Hepatology 2014; 60: 1818-1822.

11 Gotz M, Anders M, Biecker E et al.: [S2k Guideline Gastrointestinal Bleeding - Guideline of the German Society of Gastroenterology DGSV]. Z Gastroenterol 2017; 55: 883-936.

12 Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M et al.: Prevention of rebleeding from esophageal varices in patients with cirrhosis receiving small-diameter stents versus hemodynamically controlled medical therapy. Gastroenterology 2015; 149: 660-668 e661.

(Fortsetzung am Ende des Artikels)

Tabelle 4: Alphabetische Liste der Arzneimittel aus Tabelle 2, bei denen eine Anpassung der Dosierung erforderlich ist. Die Empfehlungen wurden von der Website www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl entnommen und ins Deutsche übersetzt.

Arzneimittel (alphabetisch)	Dosierung in Abhängigkeit vom Grad der Leberzirrhose		
	Child-Pugh A	Child-Pugh B	Child-Pugh C
Amlodipin	keine Dosisanpassung erforderlich	Startdosis halbieren: 2,5 mg pro Tag	Startdosis vierteln: 2,5 mg jeden zweiten Tag
ASS	bei Verwendung als Plättchenhemmer keine Dosisanpassung erforderlich		
Bisoprolol	keine Dosisanpassung erforderlich		maximal 10 mg pro Tag
Buprenorphin	keine Dosisanpassung erforderlich	Startdosis halbieren und vorsichtig steigern	
Carvedilol	keine Dosisanpassung erforderlich	Startdosis halbieren	Startdosis vierteln
Clindamycin	keine Dosisanpassung erforderlich	Dosisierungsintervall von mindestens 8 Stunden	
Domperidon	keine Dosisanpassung erforderlich	Dosis auf ein Drittel reduzieren	keine Dosisempfehlung (Anwendung nicht sicher)
Diltiazem	Startdosis halbieren und vorsichtig steigern		
Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin	zweimal tägliche Darreichungsform empfohlen		
Dapagliflozin	keine Dosisanpassung erforderlich		mit 5 mg einmal pro Tag beginnen, auf max. 10 mg erhöhen
Esomeprazol	keine Dosisanpassung erforderlich		maximal 20 mg einmal täglich
Fentanyl	Startdosis halbieren und vorsichtig steigern		
Glibenclamid/Gliclazid/Glimepirid	so niedrig wie möglich beginnen und nach Wirkung und Nebenwirkungen steigern		
Heparin	aPTT bei Leberzirrhose oft bereits verlängert; Ziel-aPTT: 1,5- bis 2,5-fache Basis-aPTT		
Hydromorphon per os	Startdosis vierteln und vorsichtig steigern		maximal ¼ der Startdosis und vorsichtig steigern
Metoclopramid	keine Dosisanpassung erforderlich	Dosis halbieren	
Morphin oral	Startdosis halbieren und vorsichtig steigern		Startdosis vierteln und vorsichtig steigern
Nifedipin	Startdosis halbieren		Startdosis halbieren und Dosisierungsintervall verdoppeln
Omeprazol	maximal 20 mg einmal täglich		keine Dosisempfehlung (Anwendung nicht sicher)
Oxycodon	Startdosis halbieren und vorsichtig steigern		Startdosis halbieren und Dosisierungsintervall verdoppeln, cave hepatische Enzephalopathie
Phenprocoumon	empfohlener Therapiebeginn: Tag 1: 9 oder 6 mg; Tag 2: 3 mg; Tag 3: 1,5 mg; Tag 4: INR-Test		
Pravastatin	mit 10 mg pro Tag beginnen und nach Wirkung und Nebenwirkungen steigern		keine Dosisempfehlung möglich
Propranolol	mit maximal 20 mg 3 x täglich beginnen		
Rosuvastatin	mit 5 mg pro Tag beginnen und nach Wirkung und Nebenwirkungen steigern		keine Dosisempfehlung möglich
Roxithromycin	keine Dosisanpassung erforderlich		150 mg pro Tag
Simvastatin	mit 20 mg pro Tag beginnen und nach Wirkung und Nebenwirkungen steigern		keine Dosisempfehlung möglich
Tapentadol	keine Dosisanpassung erforderlich	mit 50 mg beginnen, nicht häufiger als 3 x täglich, vorsichtig steigern	keine Dosisempfehlung (Anwendung nicht sicher)
Tigecyclin	keine Dosisanpassung erforderlich		Startdosis 100 mg (15), Erhaltungsdosis von 25 mg zweimal täglich
Tramadol	mit 50 mg alle 12 Stunden beginnen und nach Wirkung und Nebenwirkungen steigern	mit 25 mg beginnen, auf maximal 100 mg alle 12 Stunden erhöhen, cave hepatische Enzephalopathie	
Verapamil oral	mit 40 mg zweimal pro Tag beginnen und nach Wirkung und Nebenwirkungen steigern, nicht öfter als zweimal täglich		keine Dosisempfehlung (Anwendung nicht sicher)

Tabelle 5: Auswahl von Arzneimitteln, die bei Patienten mit Leberzirrhose von Bedeutung sein können, aber bislang nicht im Rahmen des niederländischen Projekts bewertet wurden. Dargestellt werden die Empfehlungen in Bezug auf Patienten mit Leberzirrhose aus den aktuellen Fachinformationen.

Arzneimittel	Hinweise auf Leberzirrhose in Fachinformation	Dosierungsempfehlung laut Fachinformation
Apixaban (16)	Kontraindiziert bei Lebererkrankung in Verbindung mit einer Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko. Anwendung bei schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen. Bei leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A oder B) kann es mit Vorsicht angewendet werden.	Dosisanpassung bei leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung nicht erforderlich
Dabigatran (17)	Kontraindiziert bei Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf Überleben erwarten lässt. Keine Therapieerfahrungen bei Erhöhung der Leberenzyme über das Zweifache des oberen Normwerts. Anwendung bei diesen Patienten daher nicht empfohlen. Bei 12 Probanden mit mittelgradiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh B) im Vergleich zu 12 Kontrollen keine Veränderung der Exposition festgestellt.	keine Angabe
Edoxaban (18)	Kontraindiziert bei Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen. Bei schwerer Einschränkung der Leberfunktion Anwendung nicht empfohlen. Bei leichten bis mäßigen Einschränkungen der Leberfunktion mit Vorsicht anwenden.	empfohlene Dosis bei leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion: 60 mg einmal täglich
Rivaroxaban (19)	Kontraindiziert bei Lebererkrankungen mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko, einschließlich Zirrhose Child-Pugh B und C. Bei leichter Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) zeigten sich nur geringfügige Veränderungen der Pharmakokinetik (durchschnittlich 1,2-fache Erhöhung der AUC), annähernd vergleichbar mit gesunder Kontrollgruppe.	keine Angabe
Ertapenem (20)	Pharmakokinetik bei beeinträchtigter Leberfunktion nicht untersucht. Da Abbau von Ertapenem durch Leber begrenzt, keine Beeinträchtigung der Pharmakokinetik zu erwarten.	keine Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion erforderlich
Imipenem/Cilastatin (21)	Pharmakokinetik bei beeinträchtigter Leberfunktion nicht untersucht. Da Abbau von Imipenem durch Leber begrenzt, keine Beeinträchtigung der Pharmakokinetik zu erwarten. Leberfunktion während Behandlung wegen Risikos der Lebertoxizität (wie Erhöhung der Transaminasen, Leberversagen und fulminante Hepatitis) eng überwachen.	keine Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion empfohlen
Meropenem (22)	Leberfunktion während Behandlung wegen Risikos einer Lebertoxizität engmaschig überwachen, (Leberfunktionsstörung mit Cholestase und Zytolyse). Studie an Patienten mit alkoholinduzierten Zirrhose zeigte keinen Einfluss der Lebererkrankung auf die Pharmakokinetik.	keine Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion erforderlich
Torasemid (23)	Es liegen nur begrenzte Informationen zu Dosisanpassungen bei Leberinsuffizienz vor. Da die Plasmakonzentrationen erhöht sein können, ist Vorsicht geboten. Kontraindiziert bei Coma oder Praecoma hepaticum.	keine Angabe
Sildenafil	Bei Leberinsuffizienz (z. B. Leberzirrhose) ist Clearance vermindert. Bei Probanden mit leichter bis mäßiger Leberzirrhose (Child-Pugh-Klassen A und B) waren AUC (84 %) und C_{max} (47 %) erhöht. Pharmakokinetik und Sicherheit bei schwerer Leberinsuffizienz wurde nicht untersucht. Kontraindiziert bei schwerer Leberinsuffizienz.	Dosis von 25 mg sollte erwogen werden, bei Bedarf schrittweise auf 50 bis 100 mg erhöhen.

Fazit für die Praxis

Die Empfehlungen der niederländischen Arbeitsgruppe geben wertvolle und praxisrelevante Hinweise für die sichere Anwendung von häufig eingesetzten Arzneimitteln bei Patienten mit Leberzirrhose. Bei einem relativ großen Anteil der evaluierten Arzneimittel besteht Handlungsbedarf für den verordnenden Arzt im Sinne einer Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Grad der Zirrhose oder der Vermeidung eines bestimmten Wirkstoffs und Auswahl einer sicheren Alternative. In den Niederlanden wurden die Empfehlungen

in Verordnungssoftwaresysteme in Apotheken und Allgemeinarztpraxen integriert. Der vorliegende Beitrag gibt einen Überblick über die wichtigsten Empfehlungen. Es wäre darüber hinaus zu begrüßen, wenn die Empfehlungen, die derzeit größtenteils in Niederländisch und zu einem kleinen Teil in Englisch online verfügbar sind, vollumfänglich auch in Deutsch im Netz zur Verfügung stehen würden.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

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

Rianne Weersink, PhD, Houten (Niederlande)

Prof. Dr. med. Tilman Sauerbruch, Bonn

Prof. Dr. med. Thomas Poralla, Berlin

PD Dr. med. Katrin Farker, Jena

Dr. med. Ursula Köberle, Berlin

Sander D. Borgsteede, PharmD, PhD, Houten (Niederlande)

Literatur (Fortsetzung)

- 13 Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J: Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017; 65: 310-335.
- 14 Bosch J, Sauerbruch T: Esophageal varices: Stage-dependent treatment algorithm. *J Hepatol* 2016; 64: 746-748.
- 15 Ratiopharm GmbH: Tigecyclin-ratiopharm® 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2017.
- 16 Bristol-Myers Squibb, Pfizer EEIG: Fachinformation "Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2019.
- 17 Boehringer Ingelheim International GmbH: Fachinformation "Pradaxa® 150 mg Hartkapseln". Stand: Mai 2019.
- 18 Daiichi Sankyo Europe GmbH: Fachinformation "Lixiana® Filmtabletten". Stand: Mai 2019.
- 19 Bayer AG: Fachinformation "Xarelto® 20 mg Filmtabletten". Stand: Oktober 2019.
- 20 Merck Sharp & Dohme B.V.: Fachinformation "Invanz®". Stand: Mai 2018.
- 21 Rotexmedica GmbH Arzneimittelwerk: Fachinformation "Imipenem/Cilastatin Rotexmedica 500 mg/500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Juni 2015.
- 22 Fresenius Kabi Deutschland GmbH: Fachinformation "Meropenem Kabi 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung, Meropenem Kabi 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung". Stand: Dezember 2017.
- 23 Ratiopharm GmbH: Fachinformation "Torasemid-ratiopharm® 5 mg / 10 mg Tabletten". Stand: Dezember 2015.

Dieser Artikel wurde am 27. Januar 2020 vorab online veröffentlicht.

„Genau richtig dosieren“ bei Niereninsuffizienz – aber wie?

Zusammenfassung

Vor- und Nachteile verschiedener Methoden zur Abschätzung der Nierenfunktion und ihre Bedeutung für die Dosierung von Medikamenten werden diskutiert.

Zieschang, S.

Wir alle kennen das Märchen von Goldlöffchen: Einmal ist es zu viel, dann wieder zu wenig und am Ende muss es genau richtig sein. Ähnlich verhält es sich mit der Medikamentendosierung bei niereninsuffizienten Patienten. Es ist gefährlich, manche Medikamente zu hoch zu dosieren, die Unterdosierung aus Angst vor dem Ersteren hat jedoch auch oft klinisch relevante Konsequenzen. Folglich wäre es gut, Medikamente „genau richtig“ zu dosieren. Doch wie ist das möglich?

In einem englischen (1) und einem australischen (2) Artikel wird hierzu Stellung genommen. Mehr als 2 Millionen Menschen in Deutschland haben eine Niereninsuffizienz mit einer geschätzten GFR (eGFR) von < 60 ml/min (3). Daher taucht die Frage nach der richtigen Dosierung von Medikamenten bei Niereninsuffizienz immer wieder auf und auch Nephrologen stehen immer wieder vor einer Herausforderung. Die meisten Kollegen versuchen sich dann mit der Fachinformation zu behelfen. Darin wird oft auf die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), die geschätzte Kreatinin-Clearance (eCrCl) oder das Serumkreatinin Bezug genommen.

Tabelle 1: Vor- und Nachteile eCrCl und eGFR (nach (2))

Patientencharakteristika	eCrCl ¹	eGFR ²
deutlich reduzierte GFR	(–)	(+)
Körperoberfläche (KOF) > 1,73 m ²	nur Gewicht, aber nicht Körpergröße, berücksichtigt	unterschätzt GFR bei größeren oder schwereren Patienten
Alter > 70 Jahre	(+)	(+)
Alter < 40 Jahre	(–)	(+)
Adipositas (BMI > 30 kg/m ² , Gewicht > 120 kg)	überschätzt GFR, Idealgewicht benutzen	unterschätzt GFR, falls keine Korrektur nach KOF
BMI < 18,5 kg/m ² oder Gewicht < 60 kg	(+), aktuelles Gewicht benutzen	überschätzt GFR, falls keine Korrektur nach KOF

(–): weniger genau; (+): genauer;

¹ geschätzte Kreatinin-Clearance, anhand der Cockcroft-Gault-Formel bestimmt;

² geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, anhand der CKD-EPI-Formel bestimmt.

Serumkreatinin

Das Serumkreatinin ist nicht nur von der Nierenfunktion, sondern auch von Muskelmasse, Alter und Geschlecht abhängig. Der Versuch, dies in der Fachinformation zu relativieren, führt oft zu weiterer Verwirrung. So wird z. B. in der Fachinformation von Apixaban (4) angegeben: „...bei Patienten mit Serum-Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 μ mol/l), die außerdem ≥ 80 Jahre alt sind oder ein Körpergewicht ≤ 60 kg haben, ist eine Dosisreduktion notwendig [...]. Bei Abwesenheit weiterer Kriterien für eine Dosisreduktion (Alter, Körpergewicht) ist keine Dosisanpassung erforderlich.“

Literatur

- 1 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency: Prescribing medicines in renal impairment: using the appropriate estimate of renal function to avoid the risk of adverse drug reactions: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/prescribing-medicines-in-renal-impairment-using-the-appropriate-estimate-of-renal-function-to-avoid-the-risk-of-adverse-drug-reactions>. Drug Safety Update 2019; 13 (3): 3.
- 2 Stefani M, Singer RF, Roberts DM: How to adjust drug doses in chronic kidney disease. Aust Prescr 2019; 42: 163-167.
- 3 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.
- 4 Bristol-Myers Squibb: Fachinformation „Eliquis® 5 mg Filmtabletten“. Stand: Oktober 2019.

Der klinische Alltag zeigt indes, dass der Nachsatz häufig überlesen und das Apixaban schon alleine bei einem Kreatinin $> 1,5$ mg/dl vermindert wird, obwohl weder Alter noch Körpergewicht dies rechtfertigen. Dies kann dann zu einem erhöhten Embolierisiko führen. Bekannt ist auch, dass bei der Verwendung von DOAK die Dosierung nach eGFR mit einem höheren Blutungsrisiko verbunden ist (5).

eGFR nach MDRD und CKD-EPI

Es gibt verschiedene Formeln mit denen die GFR geschätzt werden kann, man spricht dann von „estimated“ GFR (eGFR). In den meisten Laboren ist die Berechnung nach der MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease (6)) oder CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (7)) üblich. Für Patienten mit einer altersgemäß normalen Nierenfunktion (> 60 ml/min) ist die CKD-EPI-Formel genauer, in den höheren Stadien der Niereninsuffizienz ab CKD Grad III eignet sich auch die MDRD-Formel gut. Unabhängig von dem Rechenweg wird das Ergebnis immer in ml/min/1,73 m² Körperoberfläche (KOF) angegeben. Bei Patienten, die nicht dieser Norm entsprechen, müssen die Ergebnisse also korrigiert werden. Hat man beispielsweise einen besonders großen und schweren Patienten, unterschätzt der errechnete Wert die eigentliche glomeruläre Filtrationsrate, bei leichten und kleinen Patienten wird diese überschätzt („eigentliche“ eGFR = eGFR x Körperoberfläche [m²] / 1,73 m²).

Außerdem ist die Muskelmasse allein auch eine häufige Fehlerquelle, da Kreatinin ein Abbauprodukt des Muskels ist. So zeigt also bei einem jungen Bodybuilder ein höheres Serumkreatinin trotzdem eine normale Nierenfunktion an, während bei einer älteren, kleinen, untergewichtigen Frau schon Werte im Normalbereich des Labors eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion signalisieren. Für einige Medikamente, zum Beispiel Zytostatika, ist die Berechnung der Körperoberfläche schon gängige Praxis, um die optimale Dosierung für den Patienten zu finden.

Des Weiteren ist auch relevant, welches laborchemische Verfahren verwendet wird, um das Serumkreatinin zu bestimmen, da die Grenzwerte je nach Reaktionsverfahren deutliche Unterschiede zeigen. Die neuen Messmethoden zeigen oft einen geringeren Kreatininwert an. Dies sieht man dann in den niedrigeren Normalbereichen des Laborausdrucks.

Cockcroft-Gault-Formel

Eine Alternative zur eGFR ist die Berechnung der geschätzten Kreatinin-Clearance (eCrCl) mittels Cockcroft-Gault-Formel (8). Die Kreatinin-Clearance überschätzt die Nierenfunktion unterhalb einer GFR von 30 ml/min regelmäßig, da in diesem Bereich Kreatinin nicht nur filtriert, sondern auch sezerniert wird und die Ursprungsgleichung auf die gesammelte Kreatinin-Clearance als Goldstandard bezogen wurde, die das gleiche Problem hat. Einbezogen werden Geschlecht, Gewicht, Kreatinin und Alter. Als Gewicht sollte bei Menschen mit hohem BMI das Idealgewicht (Körpergröße in cm minus 100) herangezogen werden, da in aller Regel (außer bei sehr muskulösen Patienten) das Übergewicht aus Fett und nicht aus Muskelmasse besteht. Ein entsprechender Rechner für die Cockcroft-Gault-Formel und die entsprechenden Körpergewichte findet sich beispielsweise auf: <https://www.mdcalc.com/creatinine-clearance-cockcroft-gault-equation>. Da auch hier die alte Krea-

5 Perez Cabeza AI, Chinchurreta Capote PA, Gonzalez Correa JA et al.: Discrepancies between the use of MDRD-4 IDMS and CKD-EPI equations, instead of the Cockcroft-Gault equation, in the determination of the dosage of direct oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Med Clin (Barc) 2018; 150: 85-91.

6 Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al.: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999; 130: 461-470.

7 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al.: CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009; 150: 604-612.

8 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31-41.

tinin-Messmethode (nach Jaffé) verwandt wurde, wird mit neueren Messmethoden die Kreatinin-Clearance um 10–20 % zu hoch geschätzt.

Gemessene Kreatinin-Clearance

Die exakte Messung der GFR ist jedoch nur mittels 24-Stunden-Sammelurin und Gabe von Substanzen möglich, die glomerulär filtriert und nicht resorbiert oder sezerniert werden (z. B. Chrom-51-EDTA, ^{99m}Tc-MAG3). Dieser Aufwand wird natürlich nur in Studien betrieben oder vor einseitigen Nephrektomien. Wird der Urin über 24 Stunden gesammelt und darin und im Serum das Kreatinin bestimmt, wird die Kreatinin-Clearance (CrCl) bestimmt. Dies ist insbesondere bei Risikogruppen wie Patienten > 75 Jahre, nephrotoxischen Arzneimitteln oder solchen mit einer geringen therapeutischen Breite indiziert. Sammelfehler sind leider häufig, eine vergessene Urinportion vermindert die Kreatinin-Clearance deutlich.

Der behandelnde Arzt sollte sich jedoch bewusst sein, dass insbesondere in höheren Stadien der chronischen Niereninsuffizienz auch die CrCl die Nierenfunktion überschätzt, da in diesem Bereich die tubuläre Sekretion von Kreatinin deutlich zunimmt. Hier müsste man dann zusätzlich eine Harnstoff-Clearance bestimmen und zwischen beiden Ergebnissen den Mittelwert bilden, um ein besseres Ergebnis zu erhalten.

Cystatin C

Die Cystatin-C-Konzentration im Serum ist nicht von der Muskelmasse abhängig. Die Verwendung dieser Messung in Formeln könnte daher bei Patienten mit Leberzirrhose oder Amputationen besser sein. Diese möglichen Vorteile müssen jedoch noch in Studien bestätigt werden. Zusätzlich ist dieses Verfahren deutlich kostspieliger als die Bestimmung des Serumkreatinins.

Akutes Nierenversagen

Als komplett unabhängige Gruppe sind Patienten mit akutem Nierenversagen zu sehen. Da sich das Serumkreatinin bei schnellen Änderungen nicht im Steady State befindet, sind die Berechnungen (egal ob eGFR oder eCrCl) hier nicht gültig. Beim anurischen Patienten bedeutet ein Kreatinin von 1,5 mg/dl nicht eine gering eingeschränkte Nierenfunktion. Die GFR beträgt 0 ml/min, da auch nichts filtriert wird. Die Dosierung von Risikomedikamenten sollte wegen dieser Unwägbarkeiten nur mit äußerster Vorsicht und regelmäßiger Dosisreevaluation erfolgen. Antibiotika mit großer therapeutischer Breite bei kritisch kranken Patienten sollten allerdings im Zweifelsfalle eher überdosiert werden.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

Fazit für die Praxis

Die eGFR nach CKD-EPI (oder MDRD) kann als Maß für die Nierenfunktion für die allermeisten Medikamente trotz einiger Einschränkungen empfohlen werden. Für große und

schwere oder kleine und leichte Patienten sollte sie nach Körperoberfläche korrigiert werden.

Neue europäische „Leitlinie“ zur Lipidsenkung: As low as possible?

Nachdruck aus: Der Arzneimittelbrief 2019; 53: 73

Zusammenfassung: Die neuen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) erweitern erheblich den Kreis der medikamentös behandlungsbedürftigen Menschen mit Hyperlipidämien. Die Grenze zwischen Primär- und Sekundärprävention wird aufgehoben, und die LDL-Zielwerte werden nochmals stark herabgesetzt. Ezetimib und PCSK9-Hemmer erhalten eine Klasse-1-Empfehlung, ohne dass es neue und stichhaltige Belege für eine günstige Nutzen-Risiko-Relation oder Kosteneffektivität gibt. Die Zielvorgabe „as low as possible“ scheint aber nicht nur für das LDL-Cholesterin, sondern auch für das Evidenzniveau der Leitlinie zu gelten, denn diese ist in vielen formalen Punkten kritikwürdig, sodass sie nach unserer Einschätzung allenfalls als interessengeleitetes Positionspapier einer industrienahen Fachgesellschaft bezeichnet werden kann.

Die ESC und EAS haben im August 2019 ihre 3 Jahre alten Leitlinien zum Management von Dyslipidämien „aktualisiert“ (1). Diese beinhalten sehr weitreichende Empfehlungen, die die Diskussionen in den nächsten Jahren bestimmen werden. Daher sollen einige wichtige Punkte hier zusammengefasst und kommentiert werden. Die Definitionen der angegebenen Empfehlungsgrade sowie Stufen der angegebenen Beweiskraft sind in Tab. 1 aufgeführt.

Grundrisiko: Ausgangspunkt aller Überlegungen ist das kardiovaskuläre Grundrisiko (CV-GR). Dieses soll, einschließlich des Lipidprofils, bei allen asymptomatischen Erwachsenen > 40 Jahren (1/C) erstellt werden. Die Risikoberechnung erfolgt mit den sog. SCORE-Cards der ESC (SCORE = Systematic COronary Risk Evaluation; vgl. 10). Diese basieren auf den Daten von Europäern. Es gehen fünf Variable in diesen Rechner ein: Alter, Geschlecht, systolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin und Raucherstatus. Modifizierte Versionen mit HDL-C oder Triglyzeriden (TG) stehen in einer Web-Version zur Verfügung oder sollen erarbeitet werden. Die Anwendung dieses Scores ist nur für Personen bis 65 Jahren möglich; bei älteren überschätzt der Rechner das CV-GR. Für Menschen mit Diabetes mellitus (DM) oder Familiärer Hyperlipidämie (FH) wird der Rechner nicht empfohlen (3/C).

Berechnet wird die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für einen CV-Tod. Dieser Zielparameter wurde gewählt, weil er nicht störanfällig für unterschiedliche Krankheitsdefinitionen ist, z. B. was ein akutes Koronarsyndrom (ACS) ist. Nicht tödliche CV-Ereignisse kommen etwa dreimal häufiger vor.

Es gibt nach wie vor 4 CV-Risiko-Stufen, obwohl es sich beim CV-Risiko um ein Kontinuum handelt. Die gezogenen Grenzen seien notwendig, weil Ärzte sich gerne an solchen Grenzwerten orientieren. Es wird ein sehr hohes (> 10 %), hohes (5–9 %), moderates (3–4 %) und geringes 10-Jahres-CV-GR (< 3 %) unterschieden (s. Tab. 2). Da es starke regionale Unterschiede bei der CV-Letalität gibt, wird die Berechnung für die jeweiligen ESC-Mitgliedsländer „kalibriert“ – von Island bis Tadschikistan. Deutschland und Österreich zählen zur Region mit niedrigem Risiko.

Literatur

- 1 Mach, F., et al.: Eur. Heart J. 2019 Aug 31. <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353>
- 2 Grundy, S.M., et al.: J. Am. Coll. Cardiol 2018, 73, e285.
- 3 AMB 2019, 53, 57.
- 4 AMB 2014, 48, 01.
- 5 AMB 2015, 49, 04.
- 6 AMB 2017, 51, 33.
- 7 AMB 2018, 52, 91.
- 8 https://www.escardio.org/static_file/Escardio/About%20the%20ESC/Annual-Reports/ESC-Annual-Report-2018.pdf.
- 9 AMB 2019, 53, 08DB01.
- 10 https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EACPR/Documents/risk-assessment-score-card.pdf
- 11 AMB 2015, 49, 88DB01.
- 12 AMB 2019, 53, 03.
- 13 Diem, C., et al.: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/79977/Knoechel-Arm-Index-Ein-wegweisender-Risikomarker-fuer-die-hausaerztliche-Praxis>

Bei bestimmten Personengruppen ist eine solche Risikoberechnung nicht erforderlich – sie haben grundsätzlich ein hohes bzw. sehr hohes CV-GR. Hierzu zählen Patienten mit klinisch manifester CV-Erkrankung (Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, Schlaganfall oder nach arteriellen Gefäßinterventionen), also die klassische Sekundärprophylaxe. Darüber hinaus zählen nun aber auch alle asymptomatischen Personen mit zufällig dokumentierter Atherosklerose im Gefäß-Ultraschall oder im Koronar-CT oder mit langjährigem DM, FH, hohem Lipoprotein a [Lp(a)] bzw. chronischer Niereninsuffizienz zur Gruppe mit hohem oder sehr hohem CV-GR (s. Tab. 2). Anders als in den US-amerikanischen Leitlinien aus dem Vorjahr (2) verschwindet die Grenze zwischen Primär- und Sekundärprävention bei der Risikoabschätzung. Das beeinflusst entsprechend die Therapiewahl (s. u.).

Zudem wird gefordert, bei allen asymptomatischen Personen mit niedrigem und moderatem CV-GR aktiv nach sog. „Risikomodifiern“ zu suchen. Explizit genannt werden ein Herz-CT (Kalzium-Scoring) und ein Ultraschall der Hals- und Leistenarterien (2a/B). Ein koronarer Kalzium-Score > 100 und der Nachweis von atherosklerotischen Plaques in den genannten Arterien sollen zu einer Erhöhung der Risikostufe führen – die Anbieter der Untersuchungen werden sich freuen. Als weitere Risikomodifier werden ein pathologischer Knöchel-Arm-Index (Ankle Brachial Index) < 0,9 oder > 1,4 (vgl. 13), eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit (> 10 m/sec), erhöhte Lp(a)-, Apolipoprotein B- (ApoB) und CRP-Werte genannt sowie eine Hypertriglyzeridämie. Die Auswirkungen dieser Befunde auf das CV-GR bleiben allerdings offen. Zudem werden viele weitere risikoerhöhende Faktoren aufgezählt, wie ein vermehrter Bauchumfang, körperliche Inaktivität, psychosozialer Stress, eine positive Familienanamnese für frühzeitige KHK (Männer < 55 Jahre, Frauen < 60 Jahre) und chronisch verlaufende Autoimmunkrankheiten. Risikomindernde Faktoren (vgl. 3), wie z. B. hohe HDL-C-Werte oder eine Familienanamnese mit Langlebigkeit, werden nicht oder nur beiläufig erwähnt. Insgesamt entsteht so der Eindruck, dass die Einschätzung des individuellen Risikos intensiviert wird, obwohl eine Überschätzung des Risikos bei Risikorechnern ein bekanntes Problem ist (vgl. 4).

Nach den neuen Empfehlungen sollte beispielsweise bei einem 55-jährigen leicht übergewichtigen Mann, Nichtraucher, mit einem Blutdruck von 150/90 mmHg ein vollständiges Lipidprofil erstellt werden: Gesamt-Cholesterin, LDL-C, HDL-C und TG (jeweils 1/C), zudem einmalig Lp(a) und ApoB (bei hohen TG, DM, Adipositas und metabolischem Syndrom oder sehr niedrigem LDL-C: 2a/C). Zudem wäre ein koronares Kalzium-Scoring und ein Gefäß-Ultraschall durchzuführen (2a/B). Wenn in der A. carotis ein atherosklerotischer Plaque (Größe?) gefunden wird, dann rückt er von der Kategorie „moderates CV-GR“ in die Kategorie „hohes CV-GR“ auf (s. Tab. 2).

Therapieziele: Auch diese werden in der europäischen Leitlinie nochmals verschärft, sogar im Vergleich zu den bereits sehr strengen Vorgaben der 10 Monate alten US-Leitlinie (2). Zudem werden Indikation und Art der lipidsenkenden Behandlung einem rigiden Behandlungsschema unterworfen.

Bei den Blutfetten ist das LDL-C der zentrale Zielparameter (1/C). Beobachtungsstudien, Mendelsche Randomisierungsstudien, verschiedene Interventionsstudien und Metaanalysen beweisen, dass eine kausale Beziehung zwischen der Höhe des LDL-C und dem Auftreten von CV-Ereignissen besteht und dass die Senkung des LDL-C zu einer kontinuierlichen Reduktion von CV-Ereignissen „ohne unteres Limit oder einem J-Kurven-Effekt“

führt, also: „the lower the better“ (vgl. 11). Zudem hätten sich aus den Studien bislang keine Hinweise darauf ergeben, dass sehr niedrige LDL-C-Konzentrationen gefährlich sind.

Daher soll nun bei allen Personen mit sehr hohem CV-GR ein LDL-C-Zielwert < 55 mg/dl angestrebt werden (Primärprävention: 1/C, Sekundärprävention: 1/A; s. Tab. 2). Bei Patienten, die unter einer maximal tolerierten Statin-Dosis innerhalb von 2 Jahren erneut ein CV-Ereignis haben, soll das LDL-C sogar auf < 40 mg/dl gesenkt werden (2b/B). Da selbst bei gesunden Personen mit niedrigem CV-GR das LDL-C-Ziel verschärft wird (< 115 mg/dl; 2b/A) wird nun wahrscheinlich mehr als die Hälfte der erwachsenen Bevölkerung zum Behandlungsfall. Die Task Force räumt ein, dass die Beweislage für die neuen Zielwerte „limitiert“ ist und dass es keine RCT gibt, die prospektiv die LDL-C-Senkung in die genannten Zielbereiche untersucht hat. Die Vorgaben dienen daher als Grundlage für die gemeinsame Entscheidungsfindung mit den Patienten. Die finale Entscheidung habe individuell zu erfolgen, so die Aussage in der Präambel.

Behandlungsalgorithmus: Er sieht zunächst Maßnahmen mit Modifikation des Lebensstils vor. Für alle Personen gilt: Nichtraucher; fettarme Ernährung mit Schwerpunkt auf Vollkornprodukten, Gemüse, Obst und Fisch; 3,5–7 Std. Bewegung pro Woche; ein BMI zwischen 20 und 25 sowie ein Taillenumfang von < 94 cm bei Männern und von < 80 cm bei Frauen. Da durch diesen Lebensstil allenfalls eine LDL-C-Senkung von 10–15 % zu erwarten ist – eine Gewichtsreduktion von 10 kg senkt das LDL-C nur um 8 mg/dl – soll in der nächsten Stufe ein Statin eingenommen werden (1/A). Mit einer Statin-Hochdosistherapie ist eine LDL-C-Senkung von maximal 50 % zu erwarten. Eine Kontrolle des LDL-C wird nach frühestens 6 Wochen empfohlen. Werden die Zielvorgaben mit der maximal tolerierten Statin-Dosis nicht erreicht, soll zusätzlich Ezetimib gegeben werden (1/B). Als Beleg für diese Empfehlung werden Ergebnisse der 5 Jahre alten und an dieser Stelle mehrfach kritisierten IMPROVE-IT-Studie genannt, die bei Hochrisiko-Patienten keinen Vorteil von Ezetimib hinsichtlich der Letalität ergab (vgl. 5).

Werden durch die maximal tolerierte Statin-Dosis plus Ezetimib die LDL-Vorgaben nicht erreicht, dann soll ein PCSK9-Hemmer injiziert werden (Sekundärprävention 1/A; Primärprävention 2b/C). Diese Wirkstoffe senken das LDL-C um ca. 60 % und in Kombination mit Hochdosis-Statins und Ezetimib um etwa 85 %. „Erste vorläufige Daten aus Phase-III-Studien legen nahe, dass die CV-Ereignisse im Einklang mit der erzielten LDL-C-Senkung reduziert werden“ – so die Begründung für diese Empfehlung. Bei den zitierten Studien handelt es sich um FOURIER bzw. ODYSSEY Outcomes. In beiden Studien wurde der primäre kombinierte Endpunkt um 15 % reduziert, allerdings ohne signifikanten Effekt auf die CV-Letalität (vgl. 6, 7). Daten zur Langzeit-Sicherheit dieser Wirkstoffgruppe liegen nicht vor.

Wenn der oben geschilderte Mann ohne Vorbehandlung ein LDL-C von 180 mg/dl hat, müsste dieses bei hohem CV-GR um > 50 % und auf < 70 mg/dl gesenkt werden (1/A). Dazu ist – wenn möglich – eine deutliche Veränderung des Lebensstils erforderlich und die Einnahme der maximal tolerierten Statin-Dosis. Damit käme er vermutlich auf ein LDL-C von 90–100 mg/dl. Mit zusätzlich 10 mg Ezetimib käme er vielleicht auf 80 mg/dl. Immerhin: ein PCSK9-Hemmer wird dann nicht zusätzlich empfohlen. Diese Arzneimittel sind für die sehr hohe CV-RG (1/A) und für die völlig Statin-intoleranten Patienten (2b/C)

reserviert. Verträgt der Mann keine hohen Statin-Dosen, soll über zusätzlich einzunehmendes Cholestyramin nachgedacht werden (zu erwartende LDL-Senkung 20 %, 2b/C). Weitere bemerkenswerte Veränderungen in der neuen Lipid-Leitlinie sind:

- Bei jeder Hypertriglyzeridämie > 200 mg/dl werden Statine zur Reduktion des CV-GR empfohlen (1/B). Personen mit sehr hohem CV-GR und TG-Werten zwischen 135–499 mg/dl trotz Statin-Behandlung sollen zusätzlich hochdosiert reine Eicosapentaensäure (PUFA; Fischölkapseln) erhalten (2a/B). Diese Empfehlung wird aus der REDUCE-IT-Studie abgeleitet, die wir wegen verschiedener möglicher Verzerrungen, u. a. Interaktionen des verwendeten mineralöhlhaltigen Placebos mit den übrigen Medikamenten, sehr kritisch kommentiert haben (12).
- Bei Personen > 75 Jahre und hohem CV-GR (dazu zählen alle mit einer eGFR < 60 ml/min) soll eine Primärprävention mit Statinen in Betracht gezogen werden (2b/B). Wenn die Nierenfunktion signifikant eingeschränkt ist oder Arzneimittelinteraktionen zu befürchten sind, soll das Statin mit niedriger Dosis begonnen und langsam auftriiert werden (1/C).
- Alle Menschen mit eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR < 60 ml/min) sollen lipid-senkend behandelt werden. Statine bzw. die Kombination mit Ezetimib wird für alle empfohlen, die nicht im Zielbereich sind und nicht dialysiert werden (1/A). Wenn die Patienten dialysepflichtig werden, soll mit Statin und/oder Ezetimib weiterbehandelt werden, obwohl es zu dieser Empfehlung keine Studien gibt (2a/C).
- Bei Patienten nach ACS wird grundsätzlich eine Hochdosis-Statin-Behandlung empfohlen, unabhängig von den LDL-C-Werten. Ist trotz maximal tolerierter Statin-Dosis plus Ezetimib das LDL-C nicht < 55 mg/dl zu senken, wird eine Behandlung mit einem PCSK9-Hemmer früh nach dem Ereignis und möglichst schon während des stationären Aufenthalts empfohlen (1/B).

Tabelle 1: Definitionen von Grad und Beweiskraft der Empfehlungen der ESC und EAS 2019 (nach 1)

Empfehlungsgrad	
1	Behandlung oder Prozedur wird empfohlen.
2a	Behandlung oder Prozedur sollte berücksichtigt werden
2b	Behandlung oder Prozedur kann berücksichtigt werden
3	Behandlung oder Prozedur wird nicht empfohlen
Beweiskraft	
A	Daten aus mehreren randomisierten kontrollierten Studien (RCT) oder Metaanalysen
B	Daten aus einem RCT oder aus großen nicht randomisierten Studien
C	Expertenkonsens und/oder Hinweise aus kleinen Studien, retrospektiven Studien oder Registern

Kritik: Die Empfehlungen der Task Force erfüllen nicht die Kriterien einer S2- oder S3-Leitlinie. Das Gremium ist weder repräsentativ besetzt, noch wurden klinisch relevante Fragen (z. B. zu den LDL-Zielwerten) gestellt und durch eine systematische Recherche und Bewertung der Literatur beantwortet. Wahrscheinlich hat auch keine strukturierte Konsensfindung stattgefunden. Das kann aber nicht genau beurteilt werden, denn es liegt

Tabelle 2: Risikoklassen und Therapieziele aus der Leitlinie der ESC und EAS 2019 (nach (1))

Sehr hohes Risiko LDL-C-Zielwert: $\geq 50\%$ Senkung des Ausgangswerts und < 55 mg/dl (1/A für Sekundärprävention; 1/C für Primärprävention; 2a/C bei FH)	Dokumentierte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung: entweder klinisch manifest oder eindeutig in der Bildgebung nachgewiesen. Genannt werden eine Anamnese mit ACS (Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris), stabile Angina pectoris, koronare (PCI, Bypass) oder periphere Revaskularisation, Schlaganfall und TIA, sowie periphere arterielle Verschlusskrankheit. Eindeutige Bildbefunde sind solche, von denen bekannt ist, dass sie prädiktiv für klinische Ereignisse sind, genannt werden „signifikante Plaques“ in der Koronarangiografie oder im Koronar-CT (Mehrfäßkrankung mit $> 50\%$ -Stenosen in 2 Hauptgefäßen) oder im Karotis-Ultraschall (hierzu werden leider keine näheren Erklärungen gegeben). DM mit Endorganschädigung (Mikroalbuminurie, Retinopathie oder Neuropathie) oder 3 weitere Haupt-Risikofaktoren oder ein Early Onset Typ 1 DM mit langer Krankheitsdauer (> 20 Jahre). Schwere Niereninsuffizienz (eGFR < 30 ml/min). FH mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung oder einem anderen Haupt-Risikofaktor. Ein SCORE $\geq 10\%$.
Hohes Risiko LDL-C-Zielwert: $\geq 50\%$ Senkung des Ausgangswerts und < 70 mg/dl (1/A)	Deutlich erhöhte Einzelrisiken, genannt werden Triglyzeridwerte > 310 mg/dl, ein LDL-C > 190 mg/dl oder ein Blutdruck $> 180/110$ mmHg. Patienten mit Familiärer Hyperlipidämie ohne weitere Haupt-Risikofaktoren DM ohne Endorganschäden (s. o.), mit einer Diabetesdauer ≥ 10 Jahre oder einem weiteren Risikofaktor (z. B. arterielle Hypertonie). Moderate Niereninsuffizienz (eGFR 30–59 ml/min). Ein SCORE $\geq 5\%$ und $< 10\%$.
Moderates Risiko LDL-C-Zielwert: < 100 mg/dl (2a/A)	Junge Diabetiker (Typ 1 DM < 35 Jahre oder Typ 2 DM < 50 Jahre) mit einer Diabetesdauer < 10 Jahre und ohne weitere Risikofaktoren. Ein SCORE $\geq 1\%$ und $< 5\%$.
Niedriges Risiko LDL-C-Zielwert: < 116 mg/dl (2a/A)	Ein SCORE $< 1\%$.

Abkürzungen: ESC = European Society of Cardiology; EAS European Atherosclerosis Society; ACS = Akutes Koronarsyndrom; PCI = Perkutane Koronarintervention; TIA = transitorische ischämische Attacke; DM = Diabetes mellitus; LDL-C = Low Density Lipoprotein-Cholesterin; FH = Familiäre Hyperlipidämie; eGFR = errechnete glomeruläre Filtrationsrate, z. B. nach der Formel von Cockcroft und Gault oder nach der MDRD-Formel.

kein detaillierter Leitlinienreport vor – heute ein üblicher Qualitätsstandard jeder Leitlinie. Auch werden die inhaltlichen Abweichungen von der qualitativ höher einzuschätzenden US-Leitlinie nicht begründet. Dem Konzept „the lower the better“ wird alles untergeordnet; Wirkstoffe wie Ezetimib und PUFA erhalten Grad-1- oder 2a-Empfehlungen ohne stichhaltige Belege dafür, dass sie eine günstige Nutzen-Risiko-Relation haben. In einer oberflächlichen Kosten-Nutzen-Analyse zur Anwendung von PCSK9-Hemmern kommen die Autoren außerdem zu einer für eine Leitlinie ungewöhnlichen Voraussage, dass diese Medikamente nach breiterer Anwendung wahrscheinlich im Preis sinken werden.

Es handelt sich bei den Empfehlungen der ESC und EAS maximal um eine S1-Leitlinie, d. h. eine Handlungsempfehlung einer Expertengruppe in einem informellen Konsensverfahren. Der Wert dieser Empfehlungen wird auch dadurch in Frage gestellt, dass nur 2 der 21 Autor(inn)en keine Interessenkonflikte mit pharmazeutischen Unternehmen (pU) angeben – ein Autor gibt sogar Interessenkonflikte mit 48 pU an. Knapp 70 % der Autor(inn)en haben Interessenkonflikte mit den Herstellern der PCSK9-Hemmer. Die Task Force handelt also nicht unabhängig. Auch von den 86 Reviewern aus 51 mit der ESC assoziierten nationalen kardiologischen Gesellschaften geben nur 16 keine Interessenkonflikte an (18 %). Das verwundert nicht, denn die ESC selbst hat erhebliche Interessenkonflikte mit der Industrie. Laut dem Jahresbericht 2018 ist sie zwar eine „volunteer-led, not-for-profit medical society“ (8), jedoch kommen 75,5 % ihrer jährlichen Gesamteinnahmen von 71,9 Mio. € direkt oder indirekt von der Industrie. Daher stellt sich ernsthaft die Frage, ob derartige Fachgesellschaften überhaupt Leitlinien erstellen sollten (vgl. 9).

Zweckmäßige Diagnostik und medikamentöse Therapie der Osteoporose

Zusammenfassung

In diesem Artikel werden sinnvolle Prävention, Diagnostik und Therapie der Osteoporose besprochen.

Kasperk, H. C.

Diagnostik

Die Einleitung einer zweckmäßigen Osteoporosediagnostik erfolgt je nach Risikokonstellation (1). Gravierende Indikatoren für das Vorliegen oder für die Entstehung einer osteoporotischen Knochenstoffwechselstörung und eines konsekutiv erhöhten Frakturrisikos ergeben sich aus Anamnese, der Klinik und durch technische Hinweise (siehe Tabelle 1).

Literatur

1 Osteoporose und andere Knochenerkrankungen. In: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): Arzneiverordnungen. 22. Aufl.; Neu-Isenburg: Medizinische Medien Informations GmbH, 2009; 1069-1095.

Tabelle 1: Anamnestische, klinische und technische Hinweise

Anamnestische Hinweise
• Frakturen ohne adäquates Trauma
• familiäre Häufung der Osteoporose
• Lebensalter > 70 Jahre
• mehr als zwei Stürze im letzten Jahr
• gravierender Alkoholkonsum, Rauchen
• Langzeittherapien mit Glukokortikoiden, Antiepileptika, Heparin, Aromatasehemmern, Antiandrogenen, LHRH-Agonisten
• Medikation nach Organ- und Stammzelltransplantationen
• Malassimilationssyndrome
• endokrinologische Erkrankungen
• Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min)
• Knochenmarkerkrankungen
• Protonenpumpenhemmer-(PPI-)Therapie
Klinische Hinweise
• zunehmende Kyphosierung
• gravierende Körpergrößenabnahme (> 4 cm legt Wirbelkörperfraktur nahe)
• aufgehobener Rippen-Becken-Abstand
• Rückenschmerzen, insbesondere plötzlich auftretende, lokalisier- und provozierbare Rückenschmerzen
Technische Hinweise
• Knochendichteminderung unter –2,5 Standardabweichungen (T-Wert)
• Röntgen BWS/LWS in zwei Ebenen: Vertikalisierung, Trabekelrarifizierung, WK-Brüche

Eine zweckmäßige Osteoporosediagnostik stützt sich daher auf die oben genannten Informationen sowie Röntgenuntersuchungen und das Labor mit folgendem diagnostischen Vorgehen:

- Individual- und Familienanamnese
- klinische Beschwerden und Befund
- bei akuten oder chronischen Rückenschmerzen mit klinisch-anamnestischem Osteoporose-Verdacht einmaliges Röntgen der BWS/LWS in zwei Ebenen
- Knochendichtemessung (Osteodensitometrie) mit einem DXA-Gerät
- Labor zur Differenzialdiagnostik beinhaltet in der Regel: Kalzium, Phosphat, Kreatinin, Harnstoff, gesamt-alkalische Phosphatase, γ -GT, Transaminasen, Elektrophorese, CRP, TSH, Blutbild. Die Zweckmäßigkeit einer Bestimmung von Knochenstoffwechselmarkern ist unklar. Ein Vitamin-D-Screening ist nicht zweckmäßig, da die vorliegenden Messverfahren in jedem Labor unzuverlässig sind.
Die Beurteilung eines möglicherweise physiologisch relevanten Kalzium- und/oder Vitamin-D-Defizits ist zuverlässiger möglich durch eine einmalige Intakt-Parathormon-Bestimmung im Serum.
- Liegen anamnestische oder klinische Hinweise auf Malassimilationssyndrome, Stoffwechsel (z. B. Sarkoidose, Hypophosphatasie, Hämochromatose) oder endokrine Erkrankungen vor, ist gegebenenfalls die Bestimmung weiterer Laborparameter sinnvoll.

Zweckmäßige pharmakologische Differenzialtherapie

Die Indikation zur pharmakologischen Behandlung einer primären Osteoporose (= Basistherapie plus spezifisches Antiosteoporotikum) ergibt sich aus dem Risikoprofil. Ein 10-Jahres-Wirbelkörperfrakturrisiko $\geq 30\%$ stellt entsprechend der Konvention in der Leitlinie des Dachverbands Osteologie (DVO) eine zweckmäßige Indikation zur Einleitung einer pharmakologischen Osteoporosetherapie dar (siehe Tabelle 2) (2). Weitere Indikationen sind T-Werte $\leq -2,0$ Standardabweichungen und osteoporotische Knochenbrüche sowie die Einnahme von Aromatasehemmern oder Antiandrogenen. Bei Vorliegen gravierender Risikofaktoren (z. B. Immobilität, Organtransplantation, Kurzdarmsyndrom) ohne osteoporotische Brüche ist eine Kalzium-Vitamin-D-Basistherapie und eine jährliche Knochendichte-Verlaufsmessung zweckmäßig. Gezielte osteotrope Medikation zusätzlich zur Basistherapie ist bei einer (nicht nur inhalativen) Glukokortikoid-Dauerbehandlung für voraussichtlich mehr als drei Monate (und T-Wert $\leq -1,5$ Standardabweichungen) zweckmäßig.

2 Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern: http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/dvo-leitlinie-2017 (letzter Zugriff: 1. November 2019). Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e. V.; AWMF-Register-Nr. 183/001; 2017.

Tabelle 2: Schwellenwerttabelle der DVO-Leitlinien zur Indikationsstellung für eine spezifische medikamentöse Therapie der Osteoporose

Lebensalter in Jahren		T-Wert am Gesamtschenkelhals oder LWK 1–4 gemessen (nur anwendbar auf DXA-Werte)				
Frau	Mann	–2,0 bis –2,5	–2,5 bis –3,0	–3,0 bis –3,5	–3,5 bis –4,0	< –4,0
50–60	60–70	nein	nein	nein	nein	ja
60–65	70–75	nein	nein	nein	ja	ja
65–70	75–80	nein	nein	ja	ja	ja
70–75	80–85	nein	ja	ja	ja	ja
> 75	> 85	ja	ja	ja	ja	ja

Nicht jeder Patient und jede klinische Situation wird von der vom DVO vorgeschlagenen Behandlungsindikationstabelle (oder anderen europäischen Leitlinien oder anderen Osteoporose Score Systemen) erfasst. In diesen Fällen ist ein ärztlich begründetes, risikoadaptiertes Vorgehen zweckmäßig und mit dem Leistungsträger abzustimmen.

Basistherapie

Eine Basistherapie mit Vitamin D plus Kalzium ist die Grundlage jeder der im Folgenden erwähnten spezifischen Osteoporosetherapien, da es nur für die gemeinsame Gabe einen Wirksamkeitsnachweis gibt. Eine primärprophylaktische Basistherapie kann – auch wenn keine Leistungspflicht der GKV dafür besteht – medizinisch sinnvoll sein.

Ernährungsmedizinisch wird eine tägliche Kalziumaufnahme im Erwachsenenalter von 800 bis 1500 mg Kalzium empfohlen. Eine alleinige medikamentöse Kalziumsupplementierung ohne eine gleichzeitige Vitamin-D-Therapie ist nicht sinnvoll. Die übliche Kalzium- und Vitamin-D-Supplementation als Osteoporose-Basistherapie ist nicht mit einem erhöhten kardiovaskulären oder Mortalitätsrisiko assoziiert (3-5).

Unverzichtbar ist in der Regel eine Vitamin-D-Supplementation mit einem genuinen Vitamin-D-Präparat, aber nicht mit einem aktiven Vitamin-D-Metaboliten. Im Rahmen der Osteoporose-Kalzium-Vitamin-D-Basistherapie wird eine tägliche Aufnahme von 800 bis 2000 Einheiten Vitamin D pro Tag empfohlen (1; 6-8). Die Messung von 25-OH-Vitamin-D-Spiegeln als Massenuntersuchung ist nicht zweckmäßig (9). Sie kann aber in Ausnahmefällen bei schwerwiegendem klinischem Verdacht auf eine Vitamin-D-Stoffwechselstörung sinnvoll sein. Ob ein täglich einzunehmendes Vitamin-D-Präparat mit 1000 IE oder ein Vitamin-D-Depotpräparat favorisiert wird, erscheint unkritisch, zumal dazu keine konkurrierenden Interventionsstudien zum Endpunkt Frakturen vorliegen. Nach den bisher vorliegenden Studien werden nur Dosierungen von 1000 IE bis maximal 3000 IE genuinem Vitamin D pro Tag empfohlen (10;11).

Spezifische Antiosteoporotika

Da es keine direkten Vergleichsstudien mit patientenrelevanten Endpunkten wie Frakturen gibt, sind Empfehlungen zur Differenzialtherapie evidenzbasiert nicht möglich.

Für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose stehen folgende zugelassene Substanzen mit vorwiegend antiresorptiver (beispielsweise Bisphosphonate, Denosumab, Raloxifen, Östrogene; siehe Tabelle 3) oder anbaustimulierender Wirkung (Beispiel Teriparatid) zur Verfügung, die alle eine A-Klassifizierung in den gängigen Osteoporoseleitlinien haben (entsprechend einer in randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesenen frakturpräventiven Wirkung zumindest auf Wirbelkörperfrakturen) (1;2). Calcitoninpräparate sind für die Therapie der Osteoporose unzweckmäßig (12).

Östrogene, im Rahmen der postmenopausalen Substitutionstherapie verabreicht, haben ebenfalls eine nachgewiesene frakturpräventive Wirkung (13;14). Sie erhöhen allerdings das Risiko für Thrombembolien, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Mammakarzinom, Uteruskarzinom und Alzheimer (15;16), weshalb sie nicht zur Osteoporosetherapie empfohlen werden – sofern nicht gravierende östrogendefizitbedingte Beschwerdebilder vorliegen.

- 3 LaCroix AZ, Kotchen J, Anderson G et al.: Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative calcium-vitamin D randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 559-567.
- 4 Nurmi-Lüthje I, Sund R, Juntunen M, Lüthje P: Post-hip fracture use of prescribed calcium plus vitamin D or vitamin D supplements and antiosteoporotic drugs is associated with lower mortality: a nationwide study in Finland. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1845-1853.
- 5 Lewis JR, Radavelli-Bagatini S, Rejmark L et al.: The effects of calcium supplementation on verified coronary heart disease hospitalization and death in postmenopausal women: a collaborative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 165-175.
- 6 Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Oray EJ et al.: A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012; 367: 40-49.
- 7 Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari H et al.: Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911-1930.
- 8 Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR: The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 307-320.
- 9 Holick MF: Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 73-78.
- 10 Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ et al.: Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 1815-1822.
- 11 Sanders KM, Nicholson GC, Ebeling PR: Is high dose vitamin D harmful? *Calcif Tissue Int* 2013; 92: 191-206.
- 12 Rotexmedica GmbH Arzneimittelwerk: Rote-Hand-Brief zu Calcitonin: Wichtige Informationen zum Zusammenhang von Calcitonin und Malignität – neue Einschränkungen der Anwendung und Marktrücknahme des Nasensprays. Rote-Hand-Brief vom 15. August 2012.
- 13 Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ et al.: Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 817-828.
- 14 Torgerson DJ, Bell-Syer SE: Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures. *JAMA* 2001; 285: 2891-2897.
- 15 Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E et al.: Noncardiovascular disease outcome during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 58-66.

Die Fluoridbehandlung der primären Osteoporose ist weiterhin in Deutschland für postmenopausale Frauen und für Männer zugelassen und möglich (17). Die Evidenz für ihre Wirksamkeit ist aber gering, weshalb die Fluoridtherapie hier nicht besprochen wird.

Für die Behandlung der männlichen Osteoporose sind zugelassen: Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure, Teriparatid und Denosumab. Ibandronat sollte hier auch wirksam sein. Aus Sicht der Kostenträger liegt hier aber ein Off-Label-Use vor.

Für die Behandlung der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose sind zugelassen: Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure und Teriparatid.

Tabelle 3: Wirkstoffe für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose

Bisphosphonate – oral
- Alendronsäure (Fosamax®, Tevanate®, Alendronsäure-Generika) 70 mg 1x wöchentlich, (Fosamax®, Tevanate®, Alendronsäure-Generika) 10 mg 1x täglich - Risedronsäure (Actonel®, Risedronsäure-Generika) 35 mg 1x wöchentlich, (Actonel®, Risedronsäure-Generika) 2 x 75 mg monatlich, (Actonel®) 5 mg 1x täglich - Ibandronsäure (Bonviva®, Ibandronsäure-Generika) 150 mg 1x monatlich
Biphosphonate – intravenös
- Ibandronsäure (Bonviva®, Ibandronsäure-Generika) 3 mg i.v. als Kurzinfusion oder Bolus alle 3 Monate - Zoledronsäure (Aclasta®) 5 mg i.v. Kurzinfusion 1x jährlich
Weitere Substanzen bzw. monoklonale Antikörper
- Raloxifen (Evista®, Optruma®, Raloxifen-Generika) 60 mg 1x täglich - Teriparatid (Forsteo®) 20 µg s.c. täglich, für maximal 24 Monate, 1 x im Leben eines Patienten - Denosumab (Prolix®) 60 mg s.c. alle 6 Monate - Romosozumab (Evenity®) s.c. 210 mg s.c. monatlich für 12 Monate*

*Zugelassen, aber noch nicht in Deutschland verfügbar.

Relative und absolute Frakturrisikoreduktion diverser Antiosteoporotika

Alle randomisierten, kontrollierten klinischen Studien zeigen, dass das Risiko für das Auftreten neuer Knochenbrüche im Laufe der üblichen drei- bis fünfjährigen Osteoporosetherapie mit allen zugelassenen Antiosteoporotika sinkt, aber natürlich wird das Auftreten neuer Frakturen nicht gänzlich verhindert.

Die Osteoporosebehandlung sollte mindestens drei bis fünf Jahre erfolgen, bevor eine Pause der Antiosteoporotikatherapie geprüft wird. Daher ist die Compliance des Patienten ein ganz wichtiger Punkt in der pharmakologischen Osteoporosebehandlung.

Betrachtet man weniger die relativen, sondern auch die absoluten Frakturrisiko-Reduktionen, ist die Wirkung auch der neueren Antiosteoporotika eher gering (Abbildung 1). Es stellt sich dann immer wieder die Frage, ab wann eine statistisch signifikante, aber hinsichtlich der absoluten Risikoreduktion eher geringe frakturpräventive Wirkung dem Patienten wirklich nützt oder nicht doch eher schadet. So sollte das erhöhte kardiovaskuläre Risiko einer Osteoporosetherapie mit dem erst kürzlich zugelassenen Sklerostin-Antikörper Romosozumab besondere Beachtung nicht nur bei kardiovaskulär vorbelasteten,

16 Prentice RL, Anderson GL: The women's health initiative: lessons learned. *Annu Rev Public Health* 2008; 29: 131-150.

17 Pak CY, Adams-Huet B, Sakhaee K et al.: Comparison of nonrandomized trials with slow-release sodium fluoride with a randomized placebo-controlled trial in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 160-168.

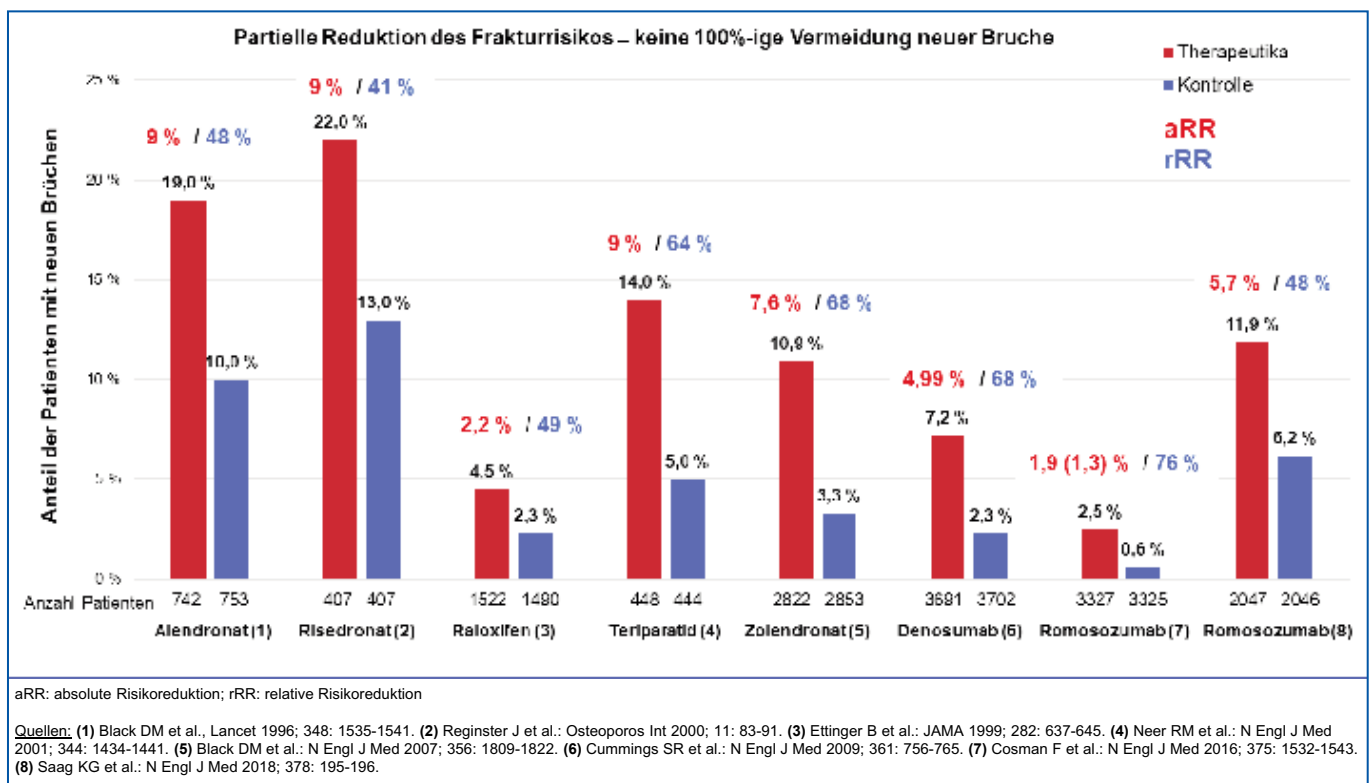


Abbildung 1: Relative und absolute Risikoreduktion bei Standard-Osteoporosetherapeutika

sondern gerade auch bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren finden. Es ergibt sich aus der ARCH-Studie im Vergleich zu Alendronat nach einer zwölfmonatigen Behandlung mit Romosozumab eine Hazard Ratio für den Endpunkt Myokardinfarkt von 3,21, für den Endpunkt Schlaganfall von 1,86 und für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod von 1,42 (18). Die Diskussion über die Möglichkeit der kardiovaskulären Protektion durch eine Bisphosphonatbehandlung unterstreicht das Erfordernis, die Indikation für Romosozumab zukünftig sorgfältig abzuwägen (19;20).

Beginn einer medikamentösen Osteoporosetherapie

Die Einleitung einer Osteoporosetherapie erfolgt stets mit einer Kalzium-Vitamin-D-Basistherapie plus einem (häufig oral einzunehmenden) Bisphosphonat (1). Dabei ist die Verträglichkeit der Substanzen und bei oralen Bisphosphonaten die Einhaltung einer strikt regelmäßigen Einnahme unter Beachtung des Einnahmemodus (nüchtern, 60 Minuten vor dem Frühstück mit einem großen Glas Wasser in aufrechter Position) entscheidend. Außerdem ist zu beachten, dass orale Bisphosphonate nicht gleichzeitig mit Kalzium eingenommen werden sollen, da ansonsten die Aufnahme der Substanzen beeinträchtigt wird. Kalzium sollte zu oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Für den Beginn einer gezielten medikamentösen Osteoporosetherapie mit den oralen Bisphosphonaten Alendronsäure oder Risedronsäure sprechen das breite zugelassene Indikationsspektrum, die orale Darreichungsform, bekannte Langzeitwirkungen und der Preis.

Kommt es nach Beginn einer oralen Bisphosphonattherapie zeitlich eindeutig assoziierbar zu gastrointestinalen Beschwerden, erscheint es sinnvoll, ein intravenöses Bisphosphonat oder eine s.c. Therapieform der Osteoporose anzuwenden. Das Frakturrisiko lässt sich durch

18 Saag KG, Petersen J, Brandi ML et al.: Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. N Engl J Med 2017; 377: 1417-1427.

19 Sing CW, Wong AY, Kiel DP et al.: Association of alendronate and risk of cardiovascular events in patients with hip fracture. J Bone Miner Res 2018; 33: 1422-1434.

20 Lee P, Ng C, Slattery A et al.: Preadmission bisphosphonate and mortality in critically ill patients. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 1945-1953.

eine solche Verbesserung der Compliance des Patienten durch eine i.v. oder s.c. Applikation möglicherweise weiter reduzieren (21).

Bei 10–30 % der Patienten mit einer i.v. Bisphosphonatbehandlung kommt es zum Auftreten einer harmlosen, aber in Einzelfällen klinisch gravierenden Akute-Phase-Reaktion mit Temperaturanstieg, Knochen-, Gelenk-, Glieder-, Muskel- und Kopfschmerzen, die wenige Stunden oder Tage anhalten kann und in der Regel nur bei der ersten Applikation auftritt. (22). Die Wahrscheinlichkeit einer solchen Reaktion kann reduziert werden, indem sehr langsam infundiert wird (beispielsweise bei Ibandronat und Zoledronat über 30–60 Minuten) und auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr von zwei bis drei Litern am Tag der Infusion geachtet wird. Die routinemäßige Verabreichung von NSAR oder Paracetamol zur Vorbeugung wird nicht empfohlen.

Das Vorliegen einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern ist keine Kontraindikation für eine Bisphosphonattherapie, ebenso wenig wie eine kürzliche Fraktur, eine endoprothetische oder eine erfolgte zahnärztliche Versorgung (23).

Zahnärztliche Eingriffe, die den Kieferknochen mit betreffen (Zahnextraktionen, Wurzelspitzenresektionen, parodontalchirurgische Maßnahmen, Wurzelkanalbehandlungen), sollten zuerst durchgeführt werden und abheilen, bevor wenige Wochen später mit der Bisphosphonatbehandlung begonnen wird (eine Basistherapie mit Kalzium und Vitamin D kann sofort initiiert werden). Zahnärztliche Beschwerden, die nur eine Behandlung der Zahnkrone (Zahnreinigungen, Füllungen, Kronen, Inlays, Brücken) erfordern, können jederzeit durchgeführt werden. Eine prophylaktische zahnärztliche Untersuchung vor jedweder Bisphosphonatbehandlung einer primären Osteoporose bei einem zahnbeschwerdefreien Patienten ist nicht zweckmäßig. Auch für Osteoporosepatienten gilt die allgemeine zahnärztliche Empfehlung für die Bevölkerung, sich einmal jährlich einer zahnärztlichen Kontrolle zu unterziehen.

Das Risiko für subtrochantäre und atypische Femurschaftfrakturen scheint bei einer anti-resorptiven Therapie über mehr als fünf Jahre hinaus erhöht ($RR = 1,62$) (24), weshalb nach dem üblichen Therapiezeitraum von etwa drei bis fünf Jahren eine Pause der Behandlung geprüft werden soll, in Abhängigkeit von den dann noch vorliegenden gravierenden Frakturrisiken (z. B. Immobilität, Knochendichte, Glukokortikoid- oder Aromatasehemmertherapie).

Wird eine Bisphosphonatbehandlung nicht vertragen oder ist die Wirksamkeit fragwürdig (siehe auch Substanzwechsel), können alternativ bei postmenopausalen Frauen Denosumab, Raloxifen, zukünftig Romosozumab und Teriparatid und bei Männern Denosumab oder Teriparatid eingesetzt werden (siehe unten „Spezifische Behandlungssituationen...“).

Verordnung von Kalzium und Vitamin D

Die Verordnungsfähigkeit von Kalzium- und Vitamin-D-Präparaten, die nicht verschreibungspflichtig sind, ist verbindlich in der Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sog. OTC-Ausnahmeliste) geregelt (Tabelle 4). Seit 2013 können Vitamin-D-Präparate entsprechend den oben genannten Kriterien auch als Monopräparate zu Lasten der GKV verordnet werden, sofern eine ausreichende Kalziumzufuhr über die Nahrung gewährleistet ist.

Hochdosierte, verschreibungspflichtige Vitamin-D-haltige Präparate oder auch aktive Vitamin-D-Metabolite (z. B. 1,25-Dihydroxycholecalciferol) sind dagegen vorrangig für schwere Vitamin-D-Mangelernährungszustände als Initialtherapie oder für spezielle Kalzium- und Vitamin-D-Stoffwechselstörungen zugelassen. Die Dauertherapie mit sehr

21 Gallagher AM, Rietbrock S, Olson M, van Staa TP: Fracture outcome related to persistence and compliance with oral bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1569-1575.

22 Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008; 19: 733-759.

23 Barrett-Connor E, Swern AS, Hustad CM et al.: Alendronate and atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized placebo controlled clinical trials. *Osteoporos Int* 2012; 23: 233-245.

24 Gedmintas L, Solomon DH, Kim SC: Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 1729-1737.

hohen Vitamin-D-Dosierungen könnte das Sturz- und Frakturrisiko sogar steigern und den Knochenabbau fördern (10;25).

Tabelle 4: Verordnungsfähigkeit nicht verschreibungspflichtiger Kalzium- und Vitamin-D-Arzneimittel
(Quelle: AM-RL, Anlage: <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/17/>)

25 Burt LA, Billington EO, Rose MS: Effect of high-dose vitamin D supplementation on volumetric bone density and bone strength: a randomized clinical trial. JAMA 2019; 322: 736-745.

Kalziumverbindungen (mindestens 300 mg Kalzium-Ion/Dosiereinheit) und Vitamin D (freie oder fixe Kombination) sowie Vitamin D als Monopräparat bei ausreichender Kalziumzufuhr über die Nahrung sind zu Lasten der GKV ordnungsfähig:

- zur Behandlung der manifesten Osteoporose (Osteoporose mit Fraktur ohne adäquates Trauma),
- nur zeitgleich zur Glukokortikoid-Therapie bei Erkrankungen, die voraussichtlich einer mindestens sechsmonatigen Steroidtherapie in einer Dosis von wenigstens 7,5 mg Prednisolonäquivalent bedürfen,
- bei Bisphosphonat-Behandlung gemäß Angabe in der jeweiligen Fachinformation bei zwingender Notwendigkeit.

Algorithmus zur Einleitung einer medikamentösen Therapie der primären Osteoporosen

Simultane Kombinationstherapien mit mehr als einem Antiosteoporotikum (z. B. Bisphosphonat plus Teriparatid) zusätzlich zur Kalzium-Vitamin-D-Basistherapie sind nicht zweckmäßig, da eine additive Wirkung auf die Senkung des Frakturrisikos nicht belegt ist (24;26).

26 Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL et al.: The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. N Engl J Med 2003; 349:1216-1226.

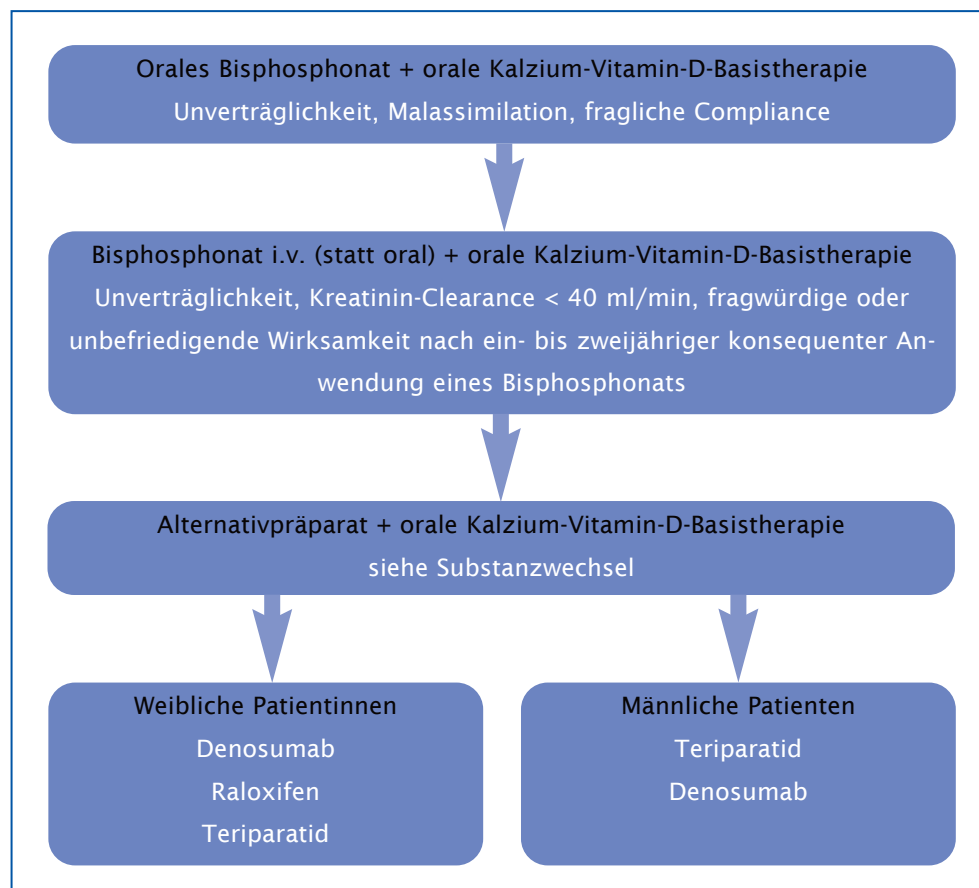


Abbildung 2: Algorithmus zur Einleitung einer medikamentösen Therapie der primären Osteoporose
(Romosozumab ist nicht berücksichtigt, da noch nicht verfügbar.)

Substanzwechsel

Die Konstanz der Knochendichte im Verlauf ist ein realistisches Ziel einer medikamentösen Osteoporosetherapie. Trotz konstanter oder sogar leicht abfallender Knochendichte unter Bisphosphonatbehandlung sinkt das Frakturrisiko während des üblichen dreijährigen Therapiezeitraumes (27;28).

Bei einem Sturz oder Trauma können natürlich unter allen Antiosteoporotika neue Frakturen auftreten. Das Auftreten einer Wirbelkörper- oder Radiusfraktur nach Einleitung einer Osteoporosetherapie ist daher kein zwingender Grund für einen Substanzwechsel bei zumindest konstanter Knochendichte ohne relevante Knochendichteabnahme.

Eine relevant progrediente Osteoporose wird wie folgt definiert: Nimmt die Knochendichte unter einer laufenden und gut verträglichen Behandlung nach ein bis zwei Jahren an der LWS (z. B. Mittelwert LWK 1–4) oder im Gesamtfemurbereich um mehr als 3 % des DXA-Absolutwerts in g/cm² pro Jahr ab (29;30) oder treten mindestens zwei Knochenbrüche ohne relevantes Trauma auf, sind zunächst:

1. Die Zuverlässigkeit der Knochendichteverlaufsmessung (identisches = dasselbe – also nicht nur das gleiche – DXA-Gerät benutzt zur Verlaufsmessung? Lagerungsfehler bei der Messung?),
2. die Diagnose primäre Osteoporose und
3. die Compliance des Patienten zu prüfen und der Therapieerfolg gegebenenfalls durch den Übergang auf ein intravenöses Bisphosphonat sicherzustellen (31). Ist die Compliance des Patienten von vornherein fragwürdig oder ist ein gravierendes Malassimilationssyndrom (z. B. Morbus Crohn, Kurzdarm) bekannt, kann auch eine i.v. Bisphosphonattherapie oder eine s.c. Denosumabtherapie zweckmäßig sein.

Treten nach 18-monatiger konsequenter Behandlung mit einem Bisphosphonat oder einem anderen Antiosteoporotikum einschließlich Basistherapie mindestens zwei Osteoporose-assoziierte Knochenbrüche auf, kann nach Überprüfung eventuell vorliegender Sturzrisiken ein Substanzwechsel zweckmäßig sein. Der Einsatz einer Therapie mit Teriparatid ist insbesondere bei der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose zu prüfen (32).

Spezifische Behandlungssituationen und -aspekte bei der medikamentösen Differenzialtherapie der Osteoporose

Raloxifen

Raloxifen kann als partieller Östrogenrezeptorantagonist postmenopausale Beschwerden (z. B. Hitzewallungen) auslösen oder verstärken, andererseits aber gerade bei Patientinnen mit östrogenrezeptorpositivem Mammakarzinom günstigerweise eingesetzt werden (33), wobei eine Doppeltherapie mit dem aus onkologischer Indikation verschriebenen Tamoxifen plus dem als Antiosteoporotikum verschriebenen Raloxifen nicht zweckmäßig ist.

Raloxifen verursacht außerdem ein erhöhtes thromboembolisches Risiko, sodass diese Substanz bei Patienten mit stattgehabten Thrombosen und Lungenembolien, Adipositas, Faktor-V-Leiden-Mutation kontraindiziert bzw. bei Immobilität, bei Tumorerkrankungen oder vorübergehend immobilisierten Patienten unzulässig ist.

27 Cummings SR, Karpf DB, Harris F et al.: Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med* 2002; 112: 281-289.

28 Seeman E: Is a change in bone mineral density a sensitive and specific surrogate of anti-fracture efficacy? *Bone* 2007; 41: 308-317.

29 Lenchik L, Kiebzak GM, Blunt BA: What is the role of serial bone mineral density measurements in patient management? *J Clin Densitom* 2002; Suppl.: S29-38.

30 Ravaud P, Reny JL, Giraudeau B et al.: Individual smallest detectable difference in bone mineral density measurements. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1449-1456.

31 Sampalis JS, Adachi JD, Rampakakis E et al.: Long-term impact of adherence to oral bisphosphonates on osteoporotic fracture incidence. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 202-210.

32 Kraenzlin ME, Meier C: Parathyroid hormone analogues in the treatment of osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 647-656.

33 Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Raloxifen. *Dtsch Arztebl* 2014; 111: Beilage: "Wirkstoff aktuell" 4/2014.

Denosumab

Liegt eine Einschränkung der Nierenfunktion unter eine Kreatinin-Clearance von ≤ 35 ml/min oder eine Dialysepflichtigkeit oder eine Bisphosphonat-Unverträglichkeit vor, kann Denosumab verabreicht werden. Wegen einer möglichen immunmodulatorischen Wirkung von Denosumab sollte dieser Antikörper eher nicht bei transplantierten, chronisch glukokortikoidbehandelten oder Patienten mit chronisch entzündlichen oder Autoimmunerkrankungen eingesetzt werden.

Gemäß Rote-Hand-Brief vom 3. September 2014 darf Denosumab nicht bei vorbestehender Hypokalziämie angewendet werden. Vor Beginn einer Behandlung mit Denosumab muss daher ein erniedrigter Serumkalzium-Wert korrigiert werden. Bei Niereninsuffizienten wird die klinische Überwachung der Kalziumspiegel (Kontrollmessung zwei Wochen nach der initialen Dosis sowie bei Auftreten von Hypokalziämie-Anzeichen) empfohlen (34).

Darüber hinaus sollten alle Patienten vor Beginn einer Denosumab- oder Bisphosphonat-Behandlung auf mögliche Risikofaktoren für Kieferosteonekrosen (z. B. vorbestehende entzündliche Veränderungen im Kieferknochen oder an den Zahnwurzeln) hingewiesen werden. Das zweckmäßige Vorgehen nach Absetzen von Denosumab zur Vermeidung von sogenannten Anschlussfrakturen ist im folgenden Abschnitt über Teriparatid erläutert.

Teriparatid

Besteht die Indikation zu einem Substanzwechsel, kann Teriparatid (34-Parathormonpeptid) sinnvoll sein (35). Liegt bereits eine manifeste Glukokortikoid-induzierte Osteoporose mit mehreren Knochenbrüchen ohne eine adäquate Osteoporosetherapie (zum Beispiel nur Basistherapie ohne Bisphosphonat) nach mehrjähriger (> 2 Jahre) Glukokortikoidbehandlung vor, kann in solchen seltenen Fällen auch der primäre Einsatz von Teriparatid erwogen werden.

Auch die Teriparatidtherapie erfolgt immer zusammen mit der Kalzium- und Vitamin-D-Basistherapie unter Berücksichtigung der Ernährungsweise des Patienten. Die Behandlung wird immer nach maximal zwei Jahren beendet und im Laufe des Lebens beim gleichen Patienten nicht wiederholt. Danach wird wieder das übliche frakturrisikoadaptierte Vorgehen empfohlen. Eine Teriparatidtherapie sollte nicht bei bekannten malignen Grunderkrankungen, Niereninsuffizienz oder Kindern/Adoleszenten initiiert werden (35-37). Messungen des Parathormons im Serum unter der Behandlung mit Teriparatid sind unzweckmäßig.

Da allerdings die Wirkung von Teriparatid nach Pausieren der Applikation (ähnlich wie die Wirkung des Antikörpers Denosumab) nach wenigen Monaten abgeklungen ist, können ähnlich wie nach Absetzen von Denosumab Anschlussfrakturen auftreten (38-42). Daher erscheint nach Absetzen von Teriparatid oder Denosumab eine zumindest einjährige Behandlung mit einem langwirksamen Bisphosphonat (z. B. Zoledronat) zweckmäßig.

In jedem Fall ist Teriparatid zur Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen nur ein Mittel der zweiten Wahl, da es keine Evidenz für eine stärkere frakturrisikosenkende Wirkung gegenüber Bisphosphonaten gibt (35). Teriparatid ist wegen der im Vergleich zu Bisphosphonaten bis zu 35-fach höheren Tagestherapiekosten in der Regel unwirtschaftlich.

34 Amgen GmbH: Rote-Hand-Brief zu Denosumab (Prolia®): Wichtige aktualisierte Informationen für Angehörige der medizinischen Heilberufe, um die Risiken für das Auftreten von Kieferosteonekrosen und Hypokalziämien zu minimieren. Rote-Hand-Brief vom 3. September 2014.

35 Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW et al.: Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 2005; 26: 688-703.

36 Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP et al.: Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3346-3355.

37 Tastekin N: Probable osteosarcoma risk after prolonged teriparatide treatment: comment on the article by Saag KG et al.: *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1837-1838.

38 Meyer R: Effekte auf Endothelien. *Dtsch Arztebl* 2016; 113: A 1103.

39 Boonen S, Ferrari S, Miller PD et al.: Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives. *J Bone Min Res* 2012; 27: 963-974.

40 Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM et al.: Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long term continued, discontinued and restarting of therapy. *Bone* 2008; 43: 222-229.

41 Popp AW, Zysset PK, Lippuner K: Rebound associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab. *Osteop International* 2016; 27: 1917-1921.

42 Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D et al.: Severe rebound associated vertebral fractures after denosumab discontinuation. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 354-358.

Unter folgenden kumulativen Bedingungen ist eine Verordnung von Teriparatid möglich:

- bei manifester Osteoporose mit mindestens zwei neuen osteoporotischen Frakturen in den letzten 18 Monaten unter laufender Bisphosphonattherapie und
- bei keinem ausreichenden Ansprechen bezüglich der Knochendichte auf eine adäquate Vorbehandlung über mindestens ein bis zwei Jahre oder
- nach Absetzen der Bisphosphonatbehandlung oder anderer Antiosteoporotika aufgrund von Unverträglichkeiten oder
- bei Kontraindikationen gegenüber allen anderen Antiosteoporotika.

Bei einer jahrelang erforderlichen Glukokortikoiddauertherapie (z. B. transplantierte Patienten, rheumatoide Arthritis, Asthma bronchiale, Vaskulitis) und Indikation zum Substanzwechsel kann Teriparatid zweckmäßig sein. Bei einer renalen Osteopathie ist Teriparatid nicht sinnvoll einzusetzen auf Grund des sekundären renalen Hyperparathyreoidismus.

Romosozumab

Romosozumab ist nach Teriparatid der zweite osteoanabole Wirkstoff zur Behandlung der postmenopausalen manifesten Osteoporose bei deutlich erhöhtem Frakturrisiko. Die osteoanabole Wirkung hält allerdings nur einige Monate an, wobei überraschenderweise auch eine antiresorptive Wirkung vorliegt, was insgesamt in einem verminderten Knochenumbau (low turnover) resultiert (43). Die Zulassungsstudien wurden daher auch nur über einen Therapiezeitraum von zwölf Monaten durchgeführt, zumal kardiovaskuläre Nebenwirkungen und Endpunkte bei einer Langzeittherapie mit Romosozumab nicht ausgeschlossen werden können. Zudem gibt es Beobachtungen, die eine Anwendung von Romosozumab bei TNF-alpha-vermittelten Erkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis, M. Crohn) (44) oder bei immunkompromitierten Patienten (z. B. Transplantierte, Patienten mit einer Glukokortikoid-Dauertherapie) (45) ohne vorliegende weitere Studien ungünstig erscheinen lassen. Daher sollte dieser Wirkstoff nur als Ausweichbehandlung bei postmenopausalen Frauen mit gravierender manifester Osteoporose und ohne kardio- oder zerebrovaskuläre Risiken, nicht aber bei renaler Osteopathie, nierentransplantierten oder dialysepflichtigen Patienten (46), sowie TNA-alpha-vermittelten Erkrankungen oder immunkompromitierten Patienten angewendet werden. Zum Erhalt einer günstigen Wirkung auf die Knochenmasse erscheint auch nach Beendigung einer Romosozumabtherapie eine Nachbehandlung mit einem Bisphosphonat zweckmäßig, da ebenfalls innerhalb von Monaten mit einem Abfall der Wirkung (und damit der Knochendichte) dieses Antikörpers nach Pausieren der monatlichen Romosozumabgabe zu rechnen ist.

Romosozumab wurde am 11. Dezember 2019 in der EU zugelassen und war zum 15. Januar 2020 in Deutschland noch nicht verfügbar.

43 Chavassieux P, Chapurlat R, Portero-Muzy N et al.: Bone-forming and anti resorptive Effects of romosozumab in postmenopausal women with osteoporosis: bone histomorphometry and microcomputed tomography analysis after 2 and 12 months of treatment. J Bone Miner Res 2019; 34: 1597-1608.

44 PWehmeyer C, Frank S, Beckmann D et al.: Sclerostin inhibition promotes TNF-dependent inflammatory joint destruction. Sci Transl Med 2016; 8: 330ra35.

45 Cain CJ, Rueda R, McLelland B et al.: Absence of sclerostin adversely affects B-cell survival. J Bone Miner Res 2012; 27: 1451-1461.

46 Evenepoel P, Goffin E, Meijers B et al.: Sclerostin serum levels and vascular calcification progression in prevalent renal transplant recipients. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 4669-4676.

Wirkdauer der Antiosteoporotika

Bisphosphonate haben eine gewünschte nachhaltige antiresorptive Wirkung auf den Knochenstoffwechsel, häufig auch noch jahrelang nach dem Absetzen dieser Substanzen (22). Die Wirkung von Teriparatid, Denosumab, Romosozumab und Raloxifen auf die Knochendichte klingt innerhalb von wenigen Monaten ab, sodass die in der Regel nach zwei- und dreijähriger Therapie mit diesen Substanzen angestiegene Knochendichte innerhalb eines Jahres wieder auf das Ausgangsniveau abfällt, wobei die Bedeutung dieses Knochendichteabfalls nach Absetzen der Medikamente für das Frakturrisiko bisher unklar ist (47).

Nach Einleitung einer Therapiepause von Teriparatid, Denosumab, Romosozumab oder Raloxifen erscheint es daher vertretbar, nach neun bis zwölf Monaten bereits eine Knochendichte- und klinische Verlaufskontrolle durchzuführen, um einen neuen schnellen Knochendichteverlust nicht zu übersehen. Insbesondere nach einer Behandlung mit Denosumab und Teriparatid erscheint eine Bisphosphonat-Nachbehandlung über ein bis zwei Jahre zweckmäßig. Dies dürfte auch für die Behandlung mit Romosozumab gelten, wobei hierzu noch keine Daten vorliegen.

Behandlungsdauer, Behandlungspause und Knochendichteverlaufskontrollen

Die übliche Behandlungsdauer mit einem Antiosteoporotikum beträgt in der Regel drei bis fünf Jahre. Ob konsequent durchgeführte Behandlungszeiten einer Osteoporose über fünf Jahre hinaus noch den frakturpräventiven Nutzen weiter klinisch relevant und signifikant erhöhen, ist nicht erwiesen (48;49). Zudem sind gegenüber einem erhofften Behandlungsnutzen nach länger als fünf Jahre Therapie auch die bei jahrelanger Einnahme einer Substanz möglichen Behandlungsrisiken verstärkt zu bedenken.

Bei den atypischen Femurschaftfrakturen, die nach langjähriger Bisphosphonattherapie beschrieben wurden, scheint es sich um ein insgesamt allenfalls sporadisches Ereignis zu handeln, ohne dass der pathophysiologische Bezug zu einer Bisphosphonattherapie gesichert ist (50).

Langzeiterfahrungen über mehr als 20 Jahre wie bei den Bisphosphonaten liegen naturgemäß für die neueren Antiosteoporotika noch nicht vor. Nach dem üblichen drei- bis fünfjährigen Therapiezeitraum kann eine Behandlungspause folgen, sofern keine gravierenden Risiken fortbestehen (z. B. Glukokortikoid- oder Aromatasehemmertherapie, neue Brüche) und wobei weiterhin auf die Fortsetzung der ernährungsmedizinisch empfohlenen täglichen Kalzium- und Vitamin-D-Aufnahme zu achten ist. Verlaufskontrollen der Knochendichte zur Therapieüberwachung erscheinen bei oraler Osteoporosetherapie alle ein bis zwei Jahre, bei intravenöser Therapie alle zwei Jahre und nach dem Beginn einer Therapiepause jährlich sinnvoll.

Die Wiederaufnahme einer Osteoporosebehandlung sollte reevaluiert werden bei einem neuerlichen signifikanten Knochendichteabfall von mehr als 3 % des DXA-Absolutwerts in g/cm² pro Jahr an der LWS oder im Gesamtfemurbereich, bei mehreren (mehr als zwei) neuen Frakturen ohne gravierende Traumata oder anderen neu oder wieder aufgetretenen Osteoporose-Risikosituationen.

47 Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Denosumab. Dtsch Arztebl 2011; 108: Beilage: "Wirkstoff aktuell" 3/2011.

48 Boonen S, Ferrari S, Miller PD et al.: Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives: effects of discontinuation or longterm continuation on bone turnover and fracture risk – a perspective. J Bone Miner Res 2012; 27: 963-974.

49 Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G: Bisphosphonates for osteoporosis – where do we go from here? N Engl J Med 2012; 366(22): 2048-2051.

50 Black DM, Kelly MP, Genant HK et al.: Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. N Engl J Med 2010; 362: 1761-1771.

Fazit für die Praxis

Liegt eine Risikokonstellation vor, sollte eine adäquate Diagnostik der Osteoporose erfolgen. Ab einem 10-Jahres-Risiko für Wirbelkörperfrakturen > 30 % ist eine medikamentöse Therapie indiziert. Zur Basistherapie gehören die Gabe

von Vitamin D und Kalzium. Zusätzlich sind Bisphosphonate Mittel der ersten Wahl. Denosumab, Raloxifen, Romosozumab und Teriparatid können bei Unverträglichkeiten, Kontraindikationen oder Spezialfällen erwogen werden.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Dr. h. c. Hans Christian Kasperk, Heidelberg
christian.kasperk@med.uni-heidelberg.de

Dieser Artikel wurde am 13. Februar 2020 vorab online veröffentlicht.

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

Monoklonale Antikörper zur Prophylaxe von Migräne – Erenumab (Aimovig®), Galcanezumab (Emgality®) und Fremanezumab (Ajovy®) – Wechsel bei Nichtansprechen?

Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Seit Mitte 2018 wurden in der EU bereits drei monoklonale Antikörper (monoclonal antibodies, mAbs) zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat zugelassen: Erenumab (Aimovig®), Galcanezumab (Emgality®) und Fremanezumab (Ajovy®). Sie richten sich spezifisch gegen das migräneauslösende Neuropeptid Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP) bzw. gegen den CGRP-Rezeptor und haben damit ein neues Wirkprinzip, das an einem für die Pathophysiologie der Migräne zentralen Mechanismus angreift. CGRP reguliert die nozizeptive Signalübertragung und wirkt als Vasodilatator. Der CGRP-Spiegel steigt – im Gegensatz zu anderen Neuropeptiden – während eines Migräneanfalls an und normalisiert sich beim Abklingen der Kopfschmerzen. Die intravenöse Infusion von CGRP löst bei Patienten migräneähnliche Kopfschmerzen aus. Der CGRP-Rezeptor findet sich vor allem in Regionen, die für die Pathophysiologie der Migräne relevant sind, wie etwa dem Ganglion trigeminale.

Markteinführung und frühe Nutzenbewertung

Informationen zur Zulassung der drei Wirkstoffe sind auf der Internetseite der AkdÄ verfügbar: [Erenumab](#), [Galcanezumab](#) und [Fremanezumab](#). Die AkdÄ hat zudem eine Übersicht über ihre Wirksamkeit und Sicherheit sowie über die jeweiligen Verfahren der frühen Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (§ 35a Absatz 1 SGB V) und die Jahrestherapiekosten veröffentlicht, um Ärzten eine Hilfestellung zur evidenzbasierten und rationalen Verordnung von Arzneimitteln zur Migräneprophylaxe zu geben:

<https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/vorab/20191217-Migraeneprophylaxe.pdf>.

Bewertung

Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab haben ein neues Wirkprinzip, welches an einem für die Pathophysiologie der Migräne zentralen Mechanismus angreift. Allerdings ist ihre prophylaktische Wirksamkeit lediglich als moderat einzustufen, ähnlich den bisher verfügbaren Arzneimitteln zur Migräneprophylaxe. Auch wenn Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit einer mindestens 50-prozentigen Reduktion der Migränetage pro Monat die Wirksamkeit der Antikörper relativ hoch erscheinen lassen, betrug in den Zulassungsstudien die absolute Reduktion der monatlichen Migränetage gegenüber Placebo zwischen 1,2 und 2,3 Tage bei episodischer Migräne (EM) und zwischen 1,7 und 2,5 Tage bei chronischer Migräne (CM). Nur jeder fünfte bis sechste Patient hat durch einen der mAbs mehr als 50 % weniger Migränetage pro Monat. Dafür beträgt die Number needed to treat (NNT) im Vergleich zu Placebo 4–8 bei CM und 4–6 bei EM. Aus klinischer Sicht entspricht dies einem moderaten therapeutischen Nutzen.

Ein Vorteil gegenüber bisher verfügbaren Wirkstoffen scheint die bessere Verträglichkeit zu sein. Ein weiterer Vorteil könnte die vierwöchentliche bzw. die vierteljährliche Applikation (bei Fremanezumab) sein, die allerdings subkutan erfolgen muss. CGRP hat eine ausgeprägte vasodilatatorische Wirkung. Die Hemmung von CGRP oder seines Rezeptors birgt daher theoretisch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, das bei Migräne ohnehin gering erhöht ist. Die verfügbaren Studien ergaben keine eindeutigen Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, allerdings wurden vorbelastete Patienten ausgeschlossen. Die Risiken einer langfristigen Blockade von CGRP können zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend beurteilt werden, da Langzeitdaten fehlen.

Der Einsatz von Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab sollte daher vorerst nur nach Versagen anderer Arzneimittel zur Migräneprophylaxe oder bei deren Unverträglichkeit erfolgen.

Ob es einen klinisch relevanten Unterschied zwischen CGRP-Antagonisten und CGRP-Rezeptorantagonisten gibt, kann nur anhand von Daten aus klinischen Studien beurteilt werden. **Derzeit liegen keine Daten vor für die Umstellung bei Nichtansprechen der Therapie mit einem CGRP-Antagonisten auf einen CGRP-Rezeptorantagonisten bzw. vice versa. Eine Therapieumstellung ist daher nur auf individueller Basis möglich. Die Wirksamkeit einer Therapieumstellung bei Nichtansprechen sollte in klinischen Studien überprüft werden.**

Wechsel bei Nichtansprechen?

Erenumab bindet an den CGRP-Rezeptor (CGRP-Rezeptorantagonist), Galcanezumab und Fremanezumab an CGRP (CGRP-Antagonisten). Während die Wirkstoff-Rezeptor-Interaktion von Erenumab weitgehend mit der von klassischen Rezeptorantagonisten vergleichbar sein soll und CGRP-Rezeptoren wohl im Steady-State weitgehend von Erenumab besetzt sind, wirken CGRP-Antagonisten, indem sie das freie Peptid binden und seine Bindung an die Rezeptoren verhindern.

Aus diesem Unterschied und aus der Tatsache, dass nur jeder fünfte bis sechste Patient in den Zulassungsstudien unter der Behandlung mit einem der drei verfügbaren

mAbs mehr als 50 % weniger Migränetage pro Monat hatte, lässt sich die Überlegung ableiten, ob bei Nichtansprechen der Therapie mit einem CGRP-Antagonisten ein Wechsel auf einen CGRP-Rezeptorantagonisten bzw. vice versa sinnvoll wäre. Die Unterschiede im Wirkungsmechanismus zwischen CGRP-Antagonisten und CGRP-Rezeptorantagonisten könnten aber auch in Bezug auf ihre Sicherheit und Verträglichkeit relevant sein (1).

Die aktuell erschienene Ergänzung der deutschen S1-Leitlinie „Therapie der Migräne-attacke und Prophylaxe der Migräne“ zur Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor bewertet einen solchen Wechsel als gerechtfertigt, weist aber darauf hin, dass zu dieser Frage keine Daten aus randomisierten Studien oder Registern verfügbar sind (<https://www.dgn.org/leitlinien/3859-II-030-057-cgrp-addendum-migraene-leitlinie-2019>).

Ob dieses Vorgehen – Wechsel bei Nichtansprechen von Erenumab auf Galcanezumab oder Fremanezumab bzw. vice versa – pharmakologisch nachvollziehbar ist, hängt davon ab, ob die beiden pharmakologischen Wirkmechanismen (einerseits direkter CGRP-Antagonist vs. andererseits CGRP-Rezeptorantagonist) als hinreichend verschieden betrachtet werden können, um damit einen Wechsel in der Therapie zu begründen. Es gibt eine Reihe von möglichen pharmakologisch plausiblen Erklärungen, weshalb die Blockade des Liganden (CGRP) vs. die direkte Blockade des Rezeptors unterschiedlich effektiv sein kann.

Tringali et al. beschreiben in einer Publikation aus dem Jahr 2019 ausführlich die CGRP-Biologie (1). CGRP existiert in zwei Isoformen, α - und β -CGRP; die beiden Isoformen zeigen eine ähnliche biologische Aktivität. Die α -Isoform wird in der Regel als die wesentliche neuronale Form angesehen, da sie in den sensorischen Nervenendigungen sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem freigesetzt wird. β -CGRP wurde ursprünglich im enterischen Nervensystem identifiziert, aber neuere Daten zeigen, dass es zusammen mit α -CGRP auch auf vaskulärer Ebene freigesetzt werden kann. CGRP wird in großen Vesikeln innerhalb der Nervenendigungen gespeichert, von wo aus es über klassische kalziumabhängige Depolarisationsmechanismen freigesetzt wird.

Mehr als 50 % aller Neuronen im Ganglion trigeminale enthalten CGRP, allerdings sind CGRP und der CGRP-Rezeptor selten in denselben Zellen lokalisiert: Etwa die Hälfte der CGRP-Neuronen exprimiert überwiegend CGRP-Rezeptoren, während der Rest CGRP exprimiert. Zudem werden CGRP und der CGRP-Rezeptor auch von Satellitengliazellen exprimiert.

Sowohl die Signalaktivität innerhalb des Nervensystems als auch die Vasodilatation auf Gefäßebene werden über die Aktivierung des spezifischen CGRP-Rezeptors vermittelt, eines G-Protein-gekoppelten Rezeptors. CGRP ist an physiologischen Mechanismen im gesamten Körper beteiligt, einschließlich der Aufrechterhaltung der kardio- und zerebrovasculären Homöostase, der Wundheilung und der Modulation der gastrointestinalen Motilität (2). CGRP, das von Nervenendigungen auf Gefäßebene freigesetzt wird, bewirkt eine Vasodilatation durch direkte rezeptorvermittelte Entspannung der glatten Muskelzellen sowie durch einen endothelabhängigen, Stickstoffmonoxid-getriebenen Mechanismus. Die CGRP-induzierte Vasodilatation ist eine lokale, parakrine Wirkung, danach diffundiert CGRP in den Blutkreislauf, sodass der im Plasma nachgewiesene CGRP-Spiegel als Folge

Literatur

- 1 Tringali G, Navarra P: Anti-CGRP and anti-CGRP receptor monoclonal antibodies as antimigraine agents. Potential differences in safety profile postulated on a pathophysiological basis. *Peptides* 2019; 116: 16-21.
- 2 Tiseo C, Ornello R, Pistoia F, Sacco S: How to integrate monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene-related peptide or its receptor in daily clinical practice. *J Headache Pain* 2019; 20 (1): 49.
- 3 Nichols R, Doty E, Sacco S et al: Analysis of initial nonresponders to galcanezumab in patients with episodic or chronic migraine: results from the EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Headache* 2019; 59: 192-204.

eines „Überschwappens“ vom Wirkungsort in den systemischen Kreislauf beschrieben wird. Dementsprechend sind physiologische CGRP-Plasmaspiegel sehr niedrig und sollen als ein zuverlässiger, wenn auch indirekter Indikator für die Aktivierung von vaskulären CGRP-Rezeptoren herangezogen werden können (1).

Trigali et al. berichten von Untersuchungen, die gezeigt haben, dass der CGRP-Plasmaspiegel bei Patienten, die längerfristig mit einem CGRP-Antagonisten (Galcanzumab) behandelt werden, ansteigt, sodass die Aufrechterhaltung eines physiologischen Niveaus der Rezeptorstimulation trotz einer Anti-Migräne-Aktivität angenommen wird. Dies könnte aus Sicht der Autoren einen potenziellen Vorteil im Sicherheitsprofil von CGRP-Antagonisten im Vergleich zu CGRP-Rezeptorantagonisten darstellen, weil dadurch weitere physiologische Funktionen von CGRP aufrechterhalten werden können. Trotz der Unterschiede im Wirkungsmechanismus gehen die Autoren aber davon aus, dass das funktionelle Ergebnis der CGRP-Blockade mit dem der Rezeptorblockade vergleichbar ist, allerdings unter der Voraussetzung, dass bei der Behandlung mit CGRP-Antagonisten kein freies CGRP verbleibt (1).

Allerdings weisen die Autoren darauf hin, dass der Anstieg der Plasmaspiegel von CGRP mit der applizierten Antikörperdosis steigt, sodass es wahrscheinlich ist, dass vor allem antikörpergebundenes CGRP gemessen wird. Ob es eine Feedbackregulation gibt und die CGRP-Spiegel sich bei Ansprechen vs. Nichtansprechen unterscheiden, ist unbekannt (1).

Darüber hinaus muss berücksichtigt werden, dass auch andere Peptide als CGRP an den CGRP-Rezeptor binden und CGRP auch an Nicht-CGRP-Rezeptoren binden kann. Ebenso wurde kürzlich erkannt, dass CGRP-Rezeptoren nicht nur dann Signalwege auslösen können, wenn sie auf der Zelloberfläche exprimiert werden, sondern auch während der intrazellulären Internalisierung im Endosom, wobei sie allerdings für die aktuell verfügbaren CGRP-Rezeptorantagonisten unzugänglich sind (2).

Ob ein klinisch relevanter Unterschied zwischen CGRP-Antagonisten und CGRP-Rezeptorantagonisten besteht, lässt sich daher nur anhand von Daten aus weiteren klinischen Studien (z. B. unter Einbeziehung der Plasmaspiegel von CGRP als Biomarker für das Ansprechen) beurteilen, in denen getestet wird, ob Migränepatienten, die nicht auf CGRP-Antagonisten ansprechen, auf CGRP-Rezeptorantagonisten eine Besserung der Beschwerden zeigen. Bei zwei anderen pharmakologischen Ligand/Rezeptor-Targets – TNF- α (Tumornekrosefaktor- α) und PD1 (Programmed cell death protein 1) – haben sich beispielsweise bisher keine gravierenden Unterschiede der Hemmung von Ligand und Rezeptor ergeben.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass in klinischen Studien die Ansprechrate anhand der mindestens 50-prozentigen Reduktion der monatlichen Migränetage (MMT) klar definiert wird. In der klinischen Praxis lässt sich dies nicht immer anwenden. Tiseo et al. führen an, dass für die Patienten nicht nur die Verringerung der MMT, sondern auch die Reduktion der Schmerzintensität, die Dauer der Attacken, das Ansprechen auf die Akutbehandlung und der Effekt auf andere Migränesymptome relevant sein können. Bei Patienten mit CM kann sogar eine lediglich 30-prozentige Reduktion der MMT klinisch relevant sein, insbesondere wenn sie mit einer Reduktion der Schmerzintensität, einer

Verbesserung der Lebensqualität oder mit der Steigerung der Anzahl der kopfschmerzfreien Tage einhergeht (2).

Nichols et al. weisen darauf hin, dass Patienten, die innerhalb der ersten zwei Monate nicht gut auf Galcanezumab ansprechen, bei fortgesetzter Therapie noch eine Verbesserung des Ansprechens zeigen können (3). Daher ist in klinischen Studien zu überprüfen, ob und wann eine Fortführung der Therapie oder ein Wechsel aussichtsreicher ist.

Solange für die CGRP-Antagonisten und CGRP-Rezeptorantagonisten keine Daten aus klinischen (nicht aus experimentell-pharmakologischen) Studien oder Registern verfügbar sind, wird die Frage, ob ein Wechsel bei Nichtansprechen gerechtfertigt ist, noch nicht belastbar beantwortet werden können. Zwischenzeitlich erscheint ein pragmatisches Vorgehen auf individueller Basis möglich.

Dosierung und Kosten

Arzneimittel	Darreichungsform	Dosis ¹	Kosten pro Jahr ²
Erenumab (Aimovig®) ³	70 mg/140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen	1 x 70 mg / 4 Wochen 1 x 140 mg / 4 Wochen	1 x 70-mg-Injektion: 6365,82 € 1 x 140-mg-Injektion: 6365,82 € 2 x 70-mg-Injektionen: 12.731,63 €
Galcanezumab (Emgality®) ^{5,6}	120 mg Injektionslösung in einem Fertigpen	1. Jahr: 1. Monat: 240 mg ⁴ dann: 120 mg ab 2. Jahr: 120 mg	1. Jahr: 6348,77 € ab 2. Jahr: 5860,40 €
Fremanezumab (Ajovy®) ^{5,7}	225 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze	1 x 225 mg/Monat s.c. oder 1 x 675 mg/alle 3 Monate s.c.	5860,40 €

Stand Lauer-Taxe: 01.03.2020.

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; ³Erstattungsbetrag (nach § 130b Abs. 1 SGB V) vereinbart und zum 01.01.2020 in Kraft getreten; ⁴Initialdosis; ⁵Erstattungsbetrag (nach § 130b Abs. 1 SGB V) noch nicht vereinbart; ⁶Preisreduktion zum 01.02.2020; ⁷Preisreduktion zum 15.01.2020.

Dieser Artikel wurde am 30. Januar 2020 vorab online veröffentlicht.

Upadacitinib (Rinvoq®) ▼¹

Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Upadacitinib (Rinvoq®) ist zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen zugelassen, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (Disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Das Arzneimittel kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden. DMARD werden in drei Untergruppen eingeteilt: konventionell synthetisch („conventional synthetic“, csDMARD) wie Hydroxychloroquin, Leflunomid, Methotrexat und Sulfasalazin; biologisch („biological“, bDMARD) wie z. B. Adalimumab, Certolizumab, Golimumab, Etanercept, Infliximab und Rituximab und auf spezifische Molekularstrukturen abzielend („targeted synthetic“, tsDMARD) wie Baricitinib und Tofacitinib.

Upadacitinib ist ein selektiver und reversibler Januskinasen (JAK)-Inhibitor (insbesondere von JAK1). Die JAK sind Rezeptorassoziierte, intrazelluläre Enzyme, die an der Signalweiterleitung der Zytokine und Wachstumsfaktoren beteiligt sind, die viele zelluläre Prozesse wie u. a. Entzündungsreaktionen, Hämatopoese und Immunüberwachung steuern. Dadurch wirkt Upadacitinib immunsuppressiv und entzündungshemmend.

Markteinführung und frühe Nutzenbewertung

Rinvoq® (Upadacitinib) ist seit dem 1. Februar 2020 in dieser Indikation auf dem deutschen Markt.

Bewertung

Unter der täglichen Gabe von Upadacitinib erreichen etwa 28–48 % der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA) eine **klinische Remission** und etwa die Hälfte der Patienten eine **niedrige Krankheitsaktivität**. Auf eine First-line-Monotherapie mit Upadacitinib sprechen MTX-naive Patienten am besten an (48,3 % erreichen eine klinische Remission nach sechs Monaten), dafür wurde Upadacitinib allerdings nicht zugelassen. Patienten, die unzureichend auf die Behandlung mit csDMARD ansprechen bzw. unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit auf mindestens einem bDMARD zeigen, erreichen unter der Kombinationsbehandlung mit Upadacitinib und einem csDMARD zu 30,8 % eine klinische Remission nach zwölf Wochen. Dabei ist die Kombination Upadacitinib + csDMARD besser als Placebo unabhängig davon, welches csDMARD – Leflunomid, Chloroquin, Hydroxychloroquin oder Sulfasalazin – eingesetzt wurde. Es liegen allerdings keine Daten zu den Endpunkten in Abhängigkeit des eingesetzten csDMARD vor. Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX sprechen auf die Monotherapie im gleichen Ausmaß wie auf die Kombinationstherapie mit MTX und Upadacitinib an.

Upadacitinib bietet gegenüber den verfügbaren bDMARD den **Vorteil der oralen Gabe**, scheint aber genauso häufig **schwere Infektionen als Nebenwirkung** hervorzurufen. Zudem wurde eine Nichtunterlegenheit von Upadacitinib in Kombination mit MTX ledig-

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.

lich gegenüber Adalimumab bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX gezeigt.

Die Behandlung führt zu einem **Anstieg der Lipidwerte** (Gesamtcholesterin, LDL und HDL), die Auswirkung auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist derzeit unklar, insbesondere weil Patienten mit RA ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen. Bei Patienten, die mit Upadacitinib behandelt werden, sollten daher im Rahmen der Routinebehandlung Risikofaktoren (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie) bedacht werden.

Die Behandlung mit Upadacitinib kann zu einer **Verschlimmerung einer bestehenden Infektion** führen oder die Wahrscheinlichkeit für eine Infektion erhöhen. Die **Langzeitsicherheit** von Upadacitinib kann derzeit nicht abschließend bewertet werden.

Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Für die Zulassung wurden fünf randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studien bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA eingereicht. Eingeschlossen wurden Erwachsene, die mindestens sechs druckschmerzhaft und sechs geschwollene Gelenke aufwiesen. Zudem sollte der Nachweis einer systemischen Entzündung auf Basis der hsCRP-Erhöhung² bzw. von Anti-CCP-Antikörpern vorliegen. Alle Studien bestehen aus einer Behandlungsphase von 48 Wochen und einer Langzeit-Fortsetzungsphase von vier bis fünf Jahren, in der die Patienten aus den Placebo-Armen bzw. aus den Vergleichsarmen mit unzureichendem Ansprechen auf Upadacitinib wechseln konnten. Die Patienten durften davor keinen JAK-Inhibitor (z. B. Tofacitinib, Baricitinib oder Filgotinib) bekommen haben. In den Studien wurde Upadacitinib in der Dosierung 15 mg oder 30 mg einmal täglich untersucht. Zugelassen wurde allerdings nur die Dosierung von 15 mg einmal täglich, weil sich unter der 30-mg-Dosierung nur marginale Zusatzeffekte bezüglich der Wirksamkeit zeigten. Das Studiendesign ist in Tabelle 1 dargestellt.

Primärer Endpunkt der Studien war entweder die klinische Remission, definiert als DAS28–CRP < 2,6 (SELECT–EARLY und SELECT–COMPARE), oder eine niedrige Krankheitsaktivität, definiert als DAS28–CRP ≤ 3,2 (SELECT–NEXT, SELECT–MONOTHERAPY und SELECT–BEYOND). Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. die Verbesserung um ≥ 20 % (oder ≥ 50 %) gemäß American College of Rheumatology (ACR20, ACR50), die radiologische Progression anhand des modifizierten Total-Sharp-Scores (mTSS) und geringe Krankheitsaktivität anhand des Clinical Disease Activity Index (CDAI). Patient-Reported Outcomes (PRO) wurden erhoben anhand des Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)³ zur Messung von körperlicher Funktion und Behinderung, der Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue (FACIT-F)⁴ zur Beurteilung von Müdigkeit sowie der körperlichen Domäne des Short-Form-36-Gesundheitsfragebogens (SF-36 PCS)⁵ als Maß für die Lebensqualität. Die Ergebnisse der Zulassungsstudien sind für die Dosis 15 mg Upadacitinib täglich in Tabelle 2 dargestellt. Die Ergebnisse des Behandlungsarms 30 mg Upadacitinib 30 mg täglich sind nicht dargestellt, da die Dosierung nicht zugelassen wurde.

² Hochsensitives (High-sensitivity) C-reaktives Protein als Parameter zur Abschätzung der Krankheitsaktivität bei RA.

³ HHAQ-DI: 0 = bester Wert; 3 = schlechterer Wert; 20 Fragen; 8 Kategorien: Ankleiden und Körperpflege, Aufstehen, Essen, Gehen, Hygiene, Greifen, Festhalten und andere Tätigkeiten.

⁴ FACIT-F: 27 Items zur Bewertung von Lebensqualität chronisch Erkrankter in den vier Bereichen körperliches, emotionales, funktionelles und soziales Wohlbefinden. Höhere Werte indizieren bessere Lebensqualität.

⁵ SF-36 PCS: acht Domänen – Vitalität, körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, körperliche Rollenfunktion, emotionale Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit, psychisches Wohlbefinden; je höher die Punktzahl, desto geringer die Behinderung; 0 = maximale Behinderung, 100 = keine Behinderung.

Tabelle 1: Zulassungsstudien mit Upadacitinib: Studiendesign

Studie	SELECT-EARLY	SELECT-MONO-THERAPY	SELECT-NEXT	SELECT-COMPARE	SELECT-BEYOND
Population	Monotherapie MTX-naive Patienten	Monotherapie Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX	In Kombination mit csDMARD ^a Patienten mit stabiler Dosis csDMARD und unzureichendem Ansprechen	In Kombination mit MTX Patienten mit stabiler Dosis MTX und unzureichendem Ansprechen	In Kombination mit csDMARD ^a Patienten mit stabiler Dosis csDMARD und unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf mindestens ein bDMARD
Vergleichsarm	Vergleich mit MTX	Vergleich mit MTX	Vergleich mit Placebo	Vergleich mit Placebo (Überlegenheit) und Adalimumab (ADA; Nichtunterlegenheit)	Vergleich mit Placebo
Anzahl Patienten	UPA 15 mg: 317 ^b MTX: 314	UPA 15 mg: 217 ^b MTX: 216	UPA 15 mg: 221 ^b Placebo: 221	UPA 15 mg: 651 Placebo: 651 ADA 40 mg: 327	UPA 15 mg: 163 ^b Placebo: 169

^a csDMARD: MTX, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin oder Leflunomid.

^b Behandlungsarm Upadacitinib 30 mg ist nicht dargestellt, da die Dosierung nicht zugelassen wurde.

ADA: Adalimumab; MTX: Methotrexat; UPA: Upadacitinib.

Einer aktuellen Bayes-Netzwerk-Metaanalyse zur Kombination direkter und indirekter Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien bei Patienten mit aktiver RA zufolge wurde die höchste ACR20-Ansprechrates mit der Kombination Upadacitinib 15 mg + MTX erreicht. Dieser folgten Upadacitinib 30 mg + MTX, Adalimumab 40 mg + MTX, Upadacitinib 30 mg und Upadacitinib 15 mg als Monotherapie sowie MTX allein. Die Sicherheit wurde anhand der Anzahl schwerer Nebenwirkungen evaluiert und unterschied sich nicht signifikant zwischen den sechs Interventionen. Die Autoren schlussfolgern daher, dass Upadacitinib 15 mg (bzw. 30 mg) einmal täglich in Kombination mit MTX (einmal wöchentlich) die wirksamste Intervention bei aktiver RA ist, die kein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen mit sich bringt⁶.

⁶ Song GG, Lee YH: Comparative efficacy and safety of 15 and 30 mg upadacitinib administered to patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. Z Rheumatol 2020; 79: 103-111.

Ausgewählte Nebenwirkungen

Sehr häufig treten Infektionen der oberen Atemwege auf, häufig Neutropenie, Hypercholesterinämie, Husten, Übelkeit, Fieber, Anstieg der Lebertransaminasen. Anstieg der Kreatinkinase und Gewichtserhöhung. Gelegentliche Nebenwirkungen sind Pneumonien, Herpes zoster- und Herpes simplex-Infektionen sowie orale Candidosen und Hypertriglyzeridämie.

Ausgewählte Warnhinweise/Kontraindikationen/Interaktionen

- Die empfohlene Dosis von Upadacitinib beträgt 15 mg einmal täglich oral mit oder unabhängig von einer Mahlzeit. Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von Upadacitinib beträgt 9 bis 14 Stunden.
- Die Behandlung sollte bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl < 500 Zellen/mm³, einer absoluten Neutrophilenzahl < 1000 Zellen/mm³ oder einem Hämoglobinspiegel < 8 g/dl nicht begonnen werden bzw. unterbrochen werden, bis sich die Abweichungen normalisiert haben.
- Wenn bei einem Patienten eine schwere Infektion auftritt, sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist.

Tabelle 2: Zulassungsstudien mit Upadacitinib: Ergebnisse

Studie	SELECT-EARLY	SELECT-MONO-THERAPY	SELECT-NEXT	SELECT-COMPARE	SELECT-BEYOND
Zeitpunkt	nach 24 Wochen ^a	nach 14 Wochen ^a	nach 12 Wochen ^a	nach 12 Wochen ^a	nach 12 Wochen ^a
Anteil der Patienten in % (95 % CI)					
Klinische Remission (DAS28-CRP < 2,6)	UPA 15 mg: 48,3 (42,8–53,8) MTX: 18,5 (14,2–22,8)	UPA 15 mg: 28,1 (22,1–34,1) MTX: 8,3 (4,6–12,0)	UPA 15 mg: 30,8 (24,7–36,9) Placebo: 10,0 (6,0–13,9)	UPA 15 mg: 28,7 (25,2–32,2) Placebo: 6,1 (4,3–8,0) ADA: 18 ^b	UPA 15 mg: 43 ^b Placebo: 14 ^b
Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-CRP ≤ 3,2)	UPA 15 mg: 59,9 (54,5–65,3) MTX: 32,2 (27,0–37,3)	UPA 15 mg: 44,7 (39,1–51,3) MTX: 19,4 (14,2–24,7)	UPA 15 mg: 48,4 (41,8–55,0) Placebo: 19,0 (13,8–24,2)	UPA 15 mg: 45,0 (41,2–48,8) Placebo: 13,8 (11,2–16,5) ADA: 28,7 (23,8–33,7)	UPA 15 mg: 43,3 (35,7–50,9) Placebo: 14,2 (8,9–19,5)
DAS28-CRP (Mittlere Änderung zur Baseline)	UPA 15 mg: –3,07 (–3,21; –2,92) MTX: –2,15 (–2,31; –1,99)	UPA 15 mg: –2,29 (–2,49; –2,10) MTX: –1,20 (–1,39; –1,01)	UPA 15 mg: –2,2 (–2,4; –2,0) Placebo: –1,02 (–1,22; –0,82)	UPA 15 mg: –2,48 (–2,61; –2,35) Placebo: –1,15 (–1,28; –1,02)	UPA 15 mg: –2,31 (–2,52; –2,10) Placebo: –1,02 (–1,23; –0,80)
ACR20	UPA 15 mg: 79 ^b MTX: 59 ^b	UPA 15 mg: 67,7 (61,5–74,0) MTX: 41,2 (34,6–47,8)	UPA 15 mg: 63,8 (57,5–70,1) Placebo: 35,7 (29,4–42,1)	UPA 15 mg: 70,5 (67,0–74,0) Placebo: 36,4 (32,7–40,1) ADA: 63 ^b	UPA 15 mg: 64,6 (57,3–72,0) Placebo: 28,4 (21,6–35,2)
ACR50	UPA 15 mg: 60,3 (54,9–65,6) MTX: 33,4 (28,2–38,7)	UPA 15 mg: 41,9 (35,4–49,5) MTX: 15,3 (10,5–20,1)	UPA 15 mg: 38,0 (31,6–44,4) Placebo: 14,9 (10,2–19,6)	UPA 15 mg: 45,2 (41,3–49,0) Placebo: 14,9 (12,2–17,6) ADA: 29 ^b	UPA 15 mg: 34,1 (26,9–41,4) Placebo: 11,8 (7,0–16,7)
Radiologische Progression (mTSS) ^c	UPA 15 mg: 0,14 (–0,09; 0,37) MTX: 0,67 (0,43–0,90)	n. e.	n. e.	UPA 15 mg: 0,24 (–0,04; 0,53) Placebo: 0,92 (0,64–1,20)	n. e.
Anteil der Patienten ohne radiologische Progression	UPA 15 mg: 87,5 (83,6–93,0) MTX: 77,7 (72,6–82,7)	n. e.	n. e.	UPA 15 mg: 83,5 (80,5–86,5) Placebo: 76,0 (72,5–79,4)	n. e.
Körperliche Funktionsfähigkeit (HAQ-DI) ^c	UPA 15 mg: –0,9 ^b MTX: –0,6 ^b	UPA 15 mg: –0,65 (–0,73; –0,56) MTX: –0,32 (–0,41; –0,23)	UPA 15 mg: –0,59 (–0,67; –0,51) Placebo: –0,25 (–0,34; –0,17)	UPA 15 mg: –0,60 (–0,65; –0,54) Placebo: –0,28 (–0,34; –0,23) ADA: –0,5 ^b	UPA 15 mg: –0,39 (–0,48; –0,30) Placebo: –0,17 (–0,26; –0,08)
SF-36 PCS^c	UPA 15 mg: 10,7 (9,76–11,63) MTX: 6,97 (6,03–7,91)	UPA 15 mg: 8,28 (7,17–9,40) MTX: 4,32 (3,19–5,44)	UPA 15 mg: 7,58 (6,43–9,74) Placebo: 3,03 (1,88–4,18)	UPA 15 mg: 7,89 (7,11–8,68) Placebo: 3,56 (2,79–4,33)	UPA 15 mg: 5,83 (4,60–7,05) Placebo: 2,39 (1,14–3,64)
Geringe Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10)	UPA 15 mg: 56 ^b MTX: 38 ^b	UPA 15 mg: 35 ^b MTX: 25 ^b	UPA 15 mg: 40,3 (33,8–46,7) Placebo: 19,0 (13,8–24,2)	UPA 15 mg: 40,4 (36,6–44,2) Placebo: 16,3 (13,4–19,1) ADA: 30 ^b	UPA 15 mg: 32 ^b Placebo: 14 ^b
FACIT-F^c	n. e.	n. e.	UPA 15 mg: 7,91 (6,56–9,27) Placebo: 2,96 (1,62–4,30)	UPA 15 mg: 8,95 (7,98–9,93) Placebo: 4,81 (3,85–5,77)	n. e.
Morgensteifigkeit (Dauer in Minuten) ^c	n. e.	UPA 15 mg: –94,6 (–113,6; –75,5) MTX: –53,0 (–72,2; –33,9)	UPA 15 mg: –85,3 (–105,6; –64,9) Placebo: –34,3 (–54,6; –13,9)	UPA 15 mg: –92,6 (–103,0; –82,2) Placebo: –48,6 (–58,8; –38,3)	n. e.

^a Der Unterschied zum Vergleichsarm bezüglich der dargestellten Endpunkte ist statistisch signifikant.^b Ohne Angabe des Konfidenzintervalls, da im EPAR nicht dargestellt. Angaben stammen aus der deutschen Produktinformation, Stand: Dezember 2019.^c Mittlere Änderung zur Baseline.

ACR20: Verbesserung um ≥ 20 % gemäß American College of Rheumatology; ACR50: Verbesserung um ≥ 50 % gemäß American College of Rheumatology; ADA: Adalimumab; bDMARD: Biological Disease-modifying antirheumatic drugs; CRP: C-reaktives Protein; CDAI: Clinical Disease Activity Index; CI: Konfidenzintervall; csDMARD: Conventional synthetic Disease-modifying antirheumatic drugs; DAS28: Disease Activity Score 28 Gelenke; DMARD: Disease-modifying antirheumatic drugs (antirheumatische Basistherapeutika zur Induzierung von Remissionen bei der rheumatoiden Arthritis); FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Score; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; mTSS: modifizierter Total-Sharp-Score; MTX: Methotrexat; n. e.: nicht erhoben; SF-36 PCS: körperliche Domäne des Short-Form-36-Gesundheitsfragebogens; UPA: Upadacitinib.

- Für Patienten ab 75 Jahren sowie für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (eGFR: 15–29 ml/min/1,73 m²) liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.
- Eine Dosisanpassung ist weder bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Niereninsuffizienz noch bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A) oder mittelschwerer (Child-Pugh B) Leberinsuffizienz erforderlich. Upadacitinib darf bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) nicht angewendet werden.
- Upadacitinib sollte nur nach Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden bei Patienten mit chronischen oder wiederkehrenden Infektionen; Exposition gegenüber Tuberkulose (z. B. Leben oder Reisen in Gebieten mit endemischer Tuberkulose oder endemischen Mykosen); schweren oder opportunistischen Infektion in der Anamnese oder Grunderkrankungen, aufgrund derer sie anfällig für Infektionen sind.
- Upadacitinib wird hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert, daher kann seine Plasmaexposition durch Arzneimittel beeinflusst werden, die CYP3A4 stark hemmen (wie z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol und Clarithromycin) oder induzieren (wie z. B. Rifampicin und Phenytoin).
- Upadacitinib sollte bei Patienten mit hohem Risiko für tiefe Beinvenenthrombosen (TVT) oder Lungenembolien (LE) (z. B. höheres Alter, Adipositas, TVT/LE in der Anamnese, größere Operationen oder längere Immobilisierung) mit Vorsicht angewendet werden.
- Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen während oder unmittelbar vor einer Behandlung mit Upadacitinib wird nicht empfohlen.
- Die Anwendung in der Schwangerschaft ist kontraindiziert, bei Frauen in gebärfähigem Alter ist eine wirksame Empfängnisverhütung unabdingbar.

Schulungsmaterial

Für einzelne Arzneimittel wird bereits bei der Zulassung angeordnet, dass das Arzneimittel nur unter Verwendung von Schulungsmaterialien in Verkehr gebracht werden darf. Das Schulungsmaterial dient dazu, die Wissensvermittlung zu optimieren und Hilfe bei der sicheren Anwendung des Arzneimittels zu geben, gegebenenfalls unter Einbeziehung einer patientenbezogenen Ansprache. Das behördlich beauftragte und genehmigte Schulungsmaterial zu Upadacitinib beinhaltet eine [Informationsbroschüre](#) für den Arzt sowie einen [Patientenpass](#).

Schulungsmaterial zu Upadacitinib:
<https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial>

Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis ¹	Kosten pro Jahr ²
15 mg Retardtabletten	1 x 15 mg	16.581,10 €

Stand Lauer-Taxe: 15.03.2020.

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

Weiterführende Informationen

Das IQWiG wurde am 01.02.2020 mit der Bewertung des Zusatznutzens beauftragt, über den der [G-BA](#) entscheiden wird. Sollte sich die AkdÄ mit einer Stellungnahme äußern, wird diese auf der [AkdÄ-Website](#) veröffentlicht.

Quelle

[Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht \(EPAR\) Rinvoq®](#), erschienen am 18. Dezember 2019. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am 25. März 2020 vorab online veröffentlicht.

Paracetamol beim Morbus Meulengracht

Zusammenfassung

Morbus Meulengracht ist eine häufige Stoffwechselstörung aufgrund eines angeborenen Enzymdefekts, die v. a. durch erhöhte Bilirubin-Spiegel gekennzeichnet ist. Der Enzymdefekt kann auch den Stoffwechsel von Arzneistoffen beeinflussen und ihren Abbau vermindern. In diesem Artikel wird daher evaluiert, ob die häufig ausgesprochenen Warnungen, bestimmte Arzneimittel beim Morbus Meulengracht nicht einzusetzen, evidenzbasiert sind.

Der Morbus Meulengracht (M. Meulengracht; auch Gilbert-Syndrom) ist eine milde, nicht hämolytische Hyperbilirubinämie (1). Bei dieser harmlosen Anomalie ist das unkonjugierte, nicht an Glucuronsäure gebundene Bilirubin in bestimmten Situationen wie Hunger, Stress oder Infektion erhöht und vorübergehend kann eine leichte Gelbsucht auftreten. Die Ursache ist meist ein Polymorphismus im Promotor des Gens für die Uridindiphosphat(UDP)-Glucuronosyltransferase mit der Bezeichnung UGT1A1*28 (2).

Bisher sind über 100 Varianten in dem Enzym UDP-Glucuronosyltransferase beschrieben, die in seltenen Fällen bei gravierenden Änderungen auch schwere Verläufe von Lebererkrankungen verursachen können (UGT1A2-10) (2;3). Solche Verläufe sind beim M. Meulengracht, der nur die UGT1A1 betrifft, nicht beschrieben. Ein isolierter M. Meulengracht ist ein gutartiger, nicht fortschreitender Zustand, der keiner Behandlung bedarf. In Kombination mit anderen Krankheiten wie z. B. Neugeborenen-Ikterus, Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel, Thalassämie, Sphärozytose, Crigler-Najjar-Syndrom spielt der M. Meulengracht möglicherweise eine zusätzliche Rolle in der Krankheitsentwicklung.

Da das UDP-Glucuronyl-Transferase-System auch am Stoffwechsel von Arzneimitteln (Glucuronidierung) beteiligt ist, besteht theoretisch die Möglichkeit, dass bei Patienten mit M. Meulengracht möglicherweise auch der Abbau von Arzneimitteln vermindert ist. Aus diesem Grund werden Warnungen ausgesprochen, bestimmte Medikamente beim M. Meulengracht nicht zu verwenden, wie z. B. Schmerzmittel wie Paracetamol und Ibuprofen.

Eine kritische Literaturrecherche lieferte aber bisher keinen klaren Hinweis, dass therapeutische Dosen von Paracetamol (Acetaminophen) mit einem erhöhten Risiko für hepatische oder systemische Toxizität bei Menschen mit M. Meulengracht einhergehen. Am Paracetamol-Metabolismus sind in erster Linie die Isoenzyme UGT1A6 (und in geringerem Maße UGT1A9) beteiligt und nicht die UGT1A1 (4). In einer Untersuchung hat die Gabe von 1,5 g Paracetamol bei 18 Probanden mit M. Meulengracht keine Toxizität verursacht, trotz Unterschiede im Metabolismus (4). Es gibt offensichtlich zwei unterschiedliche Gruppen von Menschen mit M. Meulengracht: solche mit normalem Metabolismus von Paracetamol und solche mit etwas vermindertem Abbau. Jedoch war bei beiden Gruppen das Serum-Bilirubin nicht unterschiedlich.

Bisher konnte nur gezeigt werden, dass für das Krebsmedikament Irinotecan möglicherweise ein Risikofaktor für Patienten mit M. Meulengracht besteht (3). Bei Patienten mit einer HIV-Infektion kann die Behandlung mit Atazanavir ein Risikofaktor für eine erhöhte Toxizität darstellen. Für alle anderen Medikamente, wie z. B. auch für Paracetamol oder Ibuprofen gibt es keine aussagekräftigen Daten bezüglich einer Unverträglichkeit bzw. Abbaustörung bei Patienten mit M. Meulengracht.

Rascher, W.

Literatur

- 1 Fretzayas A, Moustaki M, Liapi O, Karpathiosretzayas T: Eponym Gilbert syndrome. Eur J Pediatr 2012; 171: 11–15.
- 2 Strassburg CP: Pharmacogenetics of Gilbert's syndrome. Pharmacogenomics 2008; 9: 703–715.
- 3 Radu P, Atsmon J: Gilbert's syndrome – clinical and pharmacological implications. Isr Med Assoc J 2001; 3: 593–598.
- 4 Esteban A, Perez-Mateo M: Heterogeneity of paracetamol metabolism in Gilbert's syndrome. Eur J Drug Metabol Pharmacokin 1999; 24: 9–13.

Die Gabe von Paracetamol in therapeutischer Dosierung ist bei M. Meulengracht unproblematisch, auch wenn in der Fachinformation von Paracetamol ein entsprechender Warnhinweis angegeben wird (5). Wissenschaftlich ist diese Warnung nicht begründet, eine kurzfristige Anwendung von Paracetamol z. B. bei Kindern oder Erwachsenen mit Fieber und/oder Schmerzen ist auch beim M. Meulengracht sicher.

Wenn bei der Gabe von (neuen) Medikamenten das verstärkte Auftreten einer Gelbsucht beobachtet wird, sind weitere Untersuchungen erforderlich. Sehr selten kann sich die (falsche) Diagnose eines M. Meulengracht im Verlauf als eine potenziell komplexe, genetisch definierte Variante der Glucuronidierungsfunktion darstellen. Diese Konstellation ist aber extrem selten.

5 Ratiopharm GmbH: Fachinformation "Paracetamol-ratiopharm® 500 mg Tabletten". Stand: Mai 2019.

Fazit für die Praxis

Es ist festzustellen, dass es bei Patienten mit M. Meulengracht keine Einschränkung in der medikamentösen Therapie gibt. Jedoch besteht ein erhöhtes Risiko für eine verstärkte Gelbsucht bei dem Krebsmedikament Irinotecan und bei dem HIV-Medikament Atazanavir. Sollte bei einem anderen Medikament sich die Gelbsucht verstärken, sollte

der Patient dies mit seinem Arzt besprechen. Dann sind gegebenenfalls weitere Untersuchungen (u. a. auch pharmakogenomische Tests) notwendig und diese mögliche Nebenwirkung sollte der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gemeldet werden.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Dieser Artikel wurde am 13. Dezember 2019 vorab online veröffentlicht.

Monoklonale Antikörper zur Prophylaxe von Migräne: Wirksamkeit und Stellenwert

Zusammenfassung

Migräne ist eine häufige Ursache für vorübergehende körperliche Einschränkungen und zudem mit anderen Erkrankungen assoziiert. Seit 2018 wurden drei monoklonale Antikörper zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat zugelassen. Der Artikel gibt eine Übersicht über ihre Wirksamkeit und Sicherheit sowie über die frühe Nutzenbewertung und die Jahrestherapiekosten, um Ärzten eine Hilfestellung zur evidenzbasierten und rationalen Verordnung von Arzneimitteln zur Migräneprophylaxe zu geben.

Dicheva-Radev, S.

Lempert, T.

Walter, S.

Schlegel, C.

Migräne

Für Kopfschmerzen besteht eine Lebenszeitprävalenz von etwa 66 %; 14,4 % davon entfallen auf Migräne. Die Prävalenz ist bei Frauen (18,9 %) zweimal höher als bei Männern (9,8 %) (1). Obwohl nur 6 % der Männer betroffen sind, ist Migräne eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen bei Männern. Migräne ist einerseits eine häufige Ursache für vorübergehende körperliche Einschränkungen und andererseits aber auch mit anderen Erkrankungen wie beispielsweise Depression, Epilepsie und vaskulären Erkrankungen assoziiert (2).

Die deutsche S1-Leitlinie „Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne“ leitet die Indikation zu einer medikamentösen Prophylaxe der Migräne aus dem besonderen Leidensdruck, der Einschränkung der Lebensqualität und dem Risiko eines Medikamentenübergebrauchs ab. Ziel der medikamentösen Prophylaxe ist die Reduktion von Häufigkeit, Schwere und Dauer der Migräneattacken und die Prophylaxe des Kopfschmerzes bei Übergebrauch von Schmerz- und Migränemitteln. Eine Wirksamkeit einer Migräneprophylaxe wird bei einer Reduktion der Anfallshäufigkeit von 50 % oder mehr angenommen (3).

Zur Migräneprophylaxe werden in Deutschland eingesetzt: Betablocker (Metoprolol, Propranolol), Amitriptylin, Flunarizin, Topiramat, Valproinsäure und Clostridium botulinum Toxin Typ A (Botulinumtoxin Typ A). Aufgrund der jeweiligen Zulassung der Arzneimittel kommen für nicht vorbehandelte Patienten die Wirkstoffe Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin als Mittel der ersten Wahl infrage. Zwischen diesen Wirkstoffen besteht keine klare, evidenzbasierte Präferenz. Gleichwohl ist z. B. Flunarizin nur zugelassen, wenn die Behandlung mit Betablockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat (4), und Topiramat nur nach sorgfältiger Abwägung möglicher alternativer Behandlungsmethoden (5). Wenn diese First-line-Wirkstoffe ohne Erfolg bleiben oder nicht geeignet sind, z. B. aufgrund von Kontraindikationen, können Valproinsäure oder Botulinumtoxin Typ A eingesetzt werden. Botulinumtoxin Typ A ist bei chronischer Migräne bei Patienten zugelassen, die auf prophylaktische Migränebehandlung nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (6). Valproinsäure darf zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen ab 18 Jahren im Rahmen des Off-Label-Use nur eingesetzt werden, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist (7).

Literatur

- 1 GBD 2016 Headache Collaborators: Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018; 17: 954-976.
- 2 Bigal ME, Lipton RB: The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine. *Neurol Clin* 2009; 27: 321-334.
- 3 Diener HC, Gaul C, Kropp P: Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne: <https://www.dgn.org/leitlinien> (letzter Zugriff: 6. September 2019). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), 2018.
- 4 Acis Arzneimittel GmbH: Fachinformation "Flunarizin acis® 5 mg/10 mg Hartkapseln". Stand: Januar 2018.
- 5 Janssen-Cilag GmbH: Fachinformation "Topiramat®-Janssen 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten". Stand: Juni 2019.
- 6 Allergan Pharmaceuticals Ireland: Fachinformation "Botox® 50/100/200 Allergan-Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung". Stand: Januar 2019.
- 7 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use): <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-497/AM-RL-VI-Off-label-2018-07-13.pdf> (letzter Zugriff: 6. Februar 2019). Berlin, 13. Juli 2018.

Seit Mitte 2018 wurden in der EU bereits drei monoklonale Antikörper (monoclonal antibodies, mAbs) zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat zugelassen: Erenumab (Aimovig®) wurde im Juli 2018 zugelassen, im November 2018 folgte die Zulassung von Galcanezumab (Emgality®) und im März 2019 von Fremanezumab (Ajovy®) (8).

Drei monoklonale Antikörper zur Migräneprophylaxe

Die drei monoklonalen Antikörper werden gentechnisch in Ovarialzellen chinesischer Hamster (Chinese hamster ovary, CHO) hergestellt. Sie richten sich spezifisch gegen das migräneauslösende Neuropeptid Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP) und haben damit ein neues Wirkprinzip, das an einem für die Pathophysiologie der Migräne zentralen Mechanismus angreift. CGRP reguliert die nozizeptive Signalübertragung und wirkt als Vasodilatator. Der CGRP-Spiegel steigt – im Gegensatz zu anderen Neuropeptiden – während eines Migräneanfalls an und normalisiert sich beim Abklingen der Kopfschmerzen. Die intravenöse Infusion von CGRP löst bei Patienten migräneähnliche Kopfschmerzen aus. Der CGRP-Rezeptor findet sich gehäuft in Regionen, die für die Pathophysiologie der Migräne relevant sind, wie etwa dem Ganglion trigeminale (9).

Erenumab bindet mit hoher Affinität und Spezifität an den CGRP-Rezeptor und hemmt damit den CGRP-Signalweg. Galcanezumab und Fremanezumab binden an CGRP und hindern dieses an der Bindung und somit an der Aktivierung seines Rezeptors.

Die Arzneimittel sind als Fertigpen verfügbar und werden subkutan am Abdomen, am Oberschenkel, an der Außenseite des Oberarms oder in den Gesäßbereich appliziert. Eine intravenöse oder intramuskuläre Applikation darf nicht erfolgen. Werden wiederholte Injektionen verabreicht, sollte die Injektionsstelle gewechselt werden. Patienten sollen nach angemessener Schulung die Arzneimittel selbst verabreichen können. Die Arzneimittel müssen im Kühlschrank bei 2–8°C im Umkarton gelagert werden, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Zur Vermeidung von Beschwerden an der Injektionsstelle sollte das Medikament vor der Injektion mindestens 30 Minuten bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) belassen werden. Wird eine Injektion am geplanten Termin versäumt, sollte die Verabreichung so bald wie möglich mit der angezeigten Dosis gemäß Dosierungsplan wieder aufgenommen werden.

Bewertung

Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab haben ein neues Wirkprinzip, welches an einem für die Pathophysiologie der Migräne zentralen Mechanismus angreift. Allerdings ist ihre prophylaktische Wirksamkeit lediglich als moderat einzustufen, ähnlich den bisher verfügbaren Arzneimitteln zur Migräneprophylaxe. Auch wenn Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit einer mindestens 50-prozentigen Reduktion der Migränetage pro Monat, die Wirksamkeit der Antikörper relativ hoch erscheinen lassen, betrug in den Zulassungsstudien die absolute Reduktion der monatlichen Migränetage gegenüber Placebo zwischen 1,2 und 2,3 Tage bei EM und zwischen 1,7 und 2,5 Tage bei CM (vgl. Tabelle 3). Damit ist der „Gewinn“ für die Patienten überschaubar, wenn man den Placeboeffekt berücksichtigt: Nur jeder fünfte bis sechste Patient hat durch einen der mAbs mehr als 50 %

8 European Commission, Union Register of medicinal products: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm. Letzter Zugriff: 6. September 2019.

9 Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Aimovig® 70 mg / 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Injektionslösung im Fertigpen". Stand: August 2019.

weniger Migränetage pro Monat. Dafür beträgt die Number needed to treat (NNT) im Vergleich zu Placebo 4–8 bei CM und 4–6 bei EM. Aus klinischer Sicht entspricht dies einem moderaten therapeutischen Nutzen.

Ein Vorteil gegenüber bisher verfügbaren Wirkstoffen scheint die bessere Verträglichkeit zu sein. Ein weiterer Vorteil könnte die vierwöchentliche bzw. die vierteljährliche Applikation (bei Fremanezumab) sein, die allerdings subkutan erfolgen muss. Nach derzeitiger Datenlage scheint die gute Verträglichkeit, speziell das Fehlen sedierender, metabolischer, kognitiver und depressionsauslösender Eigenschaften einen Vorteil gegenüber anderen prophylaktischen Maßnahmen (Topiramat, Betablocker, Amitriptylin) darzustellen.

Es liegen keine direkten Vergleiche der drei verfügbaren Antikörper Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab vor. CGRP hat eine ausgeprägte vasodilatatorische Wirkung. Die Hemmung seines Rezeptors birgt daher theoretisch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, das bei Migräne ohnehin gering erhöht ist. Die verfügbaren Studien ergaben keine eindeutigen Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, allerdings wurden vorbelastete Patienten ausgeschlossen. Die Risiken einer langfristigen Blockade von CGRP können zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend beurteilt werden, da Langzeitdaten fehlen.

Der Einsatz von Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab sollte daher vorerst nur nach Versagen anderer Arzneimittel zur Migräneprophylaxe oder bei deren Unverträglichkeit erfolgen. Zudem sind bei der Verordnung dieser Arzneimittel die Kosten der Behandlung berücksichtigt werden, die in Tabelle 1 dargestellt sind. Derzeit sind die Jahrestherapiekosten am niedrigsten bei Fremanezumab, wobei zu berücksichtigen ist, dass die Erstattungsbeiträge nach § 130b SGB V für die drei Arzneimittel derzeit noch verhandelt werden (10).

¹⁰ https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/verhandlungen_nach_amnog/ebv_130b/ebv_nach_130b.jsp. Letzter Zugriff: 20. Oktober 2019.

Tabelle 1: Kosten der Behandlung

Arzneimittel	Darreichungsform	Dosis ¹	Kosten pro Jahr ²
Erenumab (Aimovig®)	70 mg / 140 mg Injektionslösung im Fertigpen OP mit 1 bzw. 3 Fertigpens	1 x 70 mg / 4 Wochen 1 x 140 mg / 4 Wochen	1 x 70-mg-Injektion 8809,36 € 1 x 140-mg-Injektion 8809,36 € 2 x 70-mg-Injektionen 17.618,72 €
Galcanezumab (Emgality®)	120 mg Injektionslösung in einem Fertigpen OP mit 2 bzw. 3 Fertigpens	1. Jahr: 1. Monat: 240 mg ³ dann: 120 mg ab 2. Jahr: 120 mg	1. Jahr: 8785,23 € ab 2. Jahr: 8109,44 €
Fremanezumab (Ajovy®)	225 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze OP mit 1 bzw. 3 Fertigspritzen	1 x 225 mg/Monat s.c. oder 1 x 675 mg/alle 3 Monate s.c.	8109,44 €

Stand Lauer-Taxe: 01.11.2019.

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates; ³Initialdosis.

Pharmakologische Eigenschaften und Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Für die Zulassung der Antikörper wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Basierend auf den Eigenschaften der Wirkstoffe sind keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zu erwarten. Aufgrund der Metabolisierungswege monoklonaler Antikörper wird keine Wirkung auf gleichzeitig verabreichte andere Arzneimittel erwartet. Darüber hinaus ergab sich während der klinischen Zulassungsstudien bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln zur Akutbehandlung der Migräne (insbesondere Analgetika, Ergotaminderivate und Triptane) oder zur Vorbeugung der Migräne keine Beeinträchtigung der Pharmakokinetik von Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab.

Es wurden keine spezifischen pharmakologischen Studien zur Beurteilung der Auswirkungen von Nierenfunktionsstörungen und Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik der neuen Wirkstoffe durchgeführt. Die renale Elimination monoklonaler IgG-Antikörper ist gering; zudem werden sie hauptsächlich über einen intrazellulären Katabolismus eliminiert. Daher ist auch nicht zu erwarten, dass eine Leberinsuffizienz die Clearance der monoklonalen Antikörper beeinflusst. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung oder Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) wurden in den Studien nicht untersucht.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab bei Schwangeren vor. Zwar haben tierexperimentelle Studien keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität ergeben, eine Anwendung während der Schwangerschaft soll allerdings laut Fachinformation aus Vorsichtsgründen vermieden werden.

Es ist nicht bekannt, ob Erenumab, Galcanezumab oder Fremanezumab in die menschliche Muttermilch übergehen. Humane IgG gehen in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch über, ihre Konzentration sinkt danach auf niedrige Werte ab. Ein Risiko für das gestillte Kind während dieser Zeitspanne kann nicht ausgeschlossen werden. Falls es klinisch notwendig ist, könnte danach die Anwendung der Antikörper während der Stillzeit in Betracht gezogen werden.

Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen waren von einer Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen: u. a. Patienten mit vorbestehendem Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorischen ischämischen Attacken, instabiler Angina pectoris, koronarer arterieller Bypass-Operation oder anderen durchgeführten Revaskularisierungsverfahren innerhalb der letzten zwölf Monaten vor dem Screening sowie Patienten mit schlecht kontrolliertem Bluthochdruck oder BMI > 40 kg/m². Auch Patienten mit Opioid-Übergebrauch oder mit Arzneimittelübergebrauch wurden nicht eingeschlossen. Für diese Patientengruppe liegen keine Sicherheitsdaten zur Anwendung von Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab vor (11-13).

11 European Medicines Agency (EMA): Aimovig® - Erenumab: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/aimovig-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 1. November 2019). London, 31. Mai 2018.

12 European Medicines Agency (EMA): Emgality® - Galcanezumab: European Assessment Report (EPAR): https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/emgality-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 1. November 2019). London, 20. September 2018.

13 European Medicines Agency (EMA): Ajovy® - Fremanezumab: European Assessment Report (EPAR): https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ajovy-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 1. November 2019). London, 31. Januar 2019.

14 Eli Lilly Nederland B.V.: Fachinformation "Emgality® 120 mg Injektionslösung in Fertigpen". Stand: November 2018.

15 Teva GmbH: Fachinformation "Ajovy® 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze". Stand: März 2019.

Tabelle 2: Zulassung und pharmakologische Eigenschaften von Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab (9;14;15)

Wirkstoff (Präparat)	Erenumab (Aimovig®)	Galcanezumab (Emgality®)	Fremanezumab (Ajovy®)
Wirkstoff	rekombinanter humaner monoklonaler IgG2-Antikörper	rekombinanter humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper	aus einer murinen Vorläuferzelle gewonnener humanisierter monoklonaler IgG2Δa/κ-Antikörper
Zulassung in der EU	26. Juli 2018	14. November 2018	28. März 2019
In Deutschland verfügbar seit	1. November 2018	1. April 2019	15. Mai 2019
Wirkmechanismus	bindet an den CGRP-Rezeptor und hemmt dadurch seine Funktion	bindet an CGRP und hindert dieses somit an der Aktivierung seines Rezeptors	bindet selektiv an CGRP und hindert beide CGRP-Isoformen (α- und β-CGRP) an der Bindung an den CGRP-Rezeptor
Dosierung	70 mg bzw. 140 mg* alle vier Wochen subkutan	Initialdosis: 240 mg (2 Injektionen zu je 120 mg am selben Tag), danach 120 mg einmal monatlich	225 mg einmal monatlich oder 675 mg alle drei Monate
Lagerung	Im Kühlschrank lagern (2 – 8 °C). Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank muss es, wenn es bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert wird, innerhalb von 14 Tagen angewendet oder entsorgt werden.	Im Kühlschrank lagern (2–8 °C), ungekühlt kann es bis zu 7 Tage bei bis zu 30 °C gelagert werden.	Im Kühlschrank lagern (2–8 °C), ungekühlt kann es bis zu 24 Stunden bei einer Temperatur von bis zu 25 °C aufbewahrt werden.
Anwendung bei besonderen Patientengruppen			
Schwangerschaft	Eine Anwendung soll vermieden werden.	Eine Anwendung sollte vermieden werden.	
Stillzeit	Nicht in den ersten Tagen nach der Geburt; falls klinisch notwendig, könnte danach die Anwendung in Betracht gezogen werden.		
Ältere Patienten (ab 65 Jahren)	Die Wirkstoffe wurden nicht bei älteren Patienten untersucht. Es ist keine Anpassung der Dosis erforderlich, da die Pharmakokinetik der mAbs nicht vom Alter beeinflusst wird.		
Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung	Bei leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung oder Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.		
Kinder und Jugendliche	Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vor.		
Warnhinweise			
Keine Daten	Patienten mit bestimmten schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurden von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen.		
Allergie	Die abnehmbare Kappe des Erenumab-Fertigpens enthält getrockneten Naturkautschuklatex, der bei Personen mit Latexempfindlichkeit zu allergischen Reaktionen führen kann.	–	–
Rückverfolgbarkeit	Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten der Name und die Chargennummer des verabreichten Produkts dokumentiert werden.	Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sind der Name und die Chargennummer des verabreichten Produkts eindeutig zu dokumentieren.	
Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen	Es ist davon auszugehen, dass es keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss hat.	Es könnte einen geringen Einfluss haben. Nach der Verabreichung kann Vertigo auftreten.	Es hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss.

* Laut Fachinformation können manche Patienten von einer Dosis von 140 mg alle 4 Wochen profitieren. Jede 140-mg-Dosis wird entweder als eine subkutane 140-mg-Injektion oder als zwei subkutane 70-mg-Injektionen verabreicht. Für die Dosis von 140 mg ist ein Vorteil durch Studien nicht belegt.

CGRP: Calcitonin-Gene-Related-Peptide; mAbs: monoklonale Antikörper.

Zulassungsstudien

Alle drei Antikörper wurden jeweils in zwei internationalen, multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien an erwachsenen Patienten mit episodischer (EM) und chronischer Migräne (CM) untersucht. Bei Galcanezumab wurde zudem eine weitere Zulassungsstudie bei EM durchgeführt, um ein zweites Dosierungsschema zu evaluieren. Die Studiendauer betrug 12 Wochen bzw. 24 Wochen. Die rekrutierten Patienten wiesen eine mindestens zwölfmonatige Vorgeschichte von Migräne (mit und ohne Aura) auf, gemäß den Diagnosekriterien der internationalen Kopfschmerzklassifikation (International Classification of Headache Disorders, ICHD-III). Eine Beschreibung der Studien findet sich unter: [Erenumab](#), [Galcanezumab](#) und [Fremanezumab](#). Die Ergebnisse zu relevanten Endpunkten sind in Tabelle 3 zusammengestellt (11-13).

Die Nebenwirkungen, die während der doppelblinden Behandlungsphase der Zulassungsstudien auftraten und Eingang in die Fachinformationen fanden, sind in Tabelle 4 dargestellt. Zur Beurteilung der langfristigen Sicherheit der Antikörper sind die Daten aus den Zulassungsstudien allerdings nicht ausreichend, insbesondere weil ein theoretisches Risiko speziell für Patienten mit einem kardiovaskulären Risiko besteht, da für CGRP eine vasodilatatorische bzw. kontraktionshemmende Wirkung beschrieben wurde. Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab wirken als CGRP-Antagonisten potenziell vasokonstriktorisch. Damit verbundene mögliche Gefahren potenzieller kardiovaskulärer Risiken können naturgemäß erst nach längerer und breiterer Anwendung identifiziert werden, zumal in allen bisherigen Studien ältere und kardial vorbelastete Patienten weitgehend ausgeschlossen wurden. Da CGRP nicht nur ein Vasodilatator ist, sondern auch die Neovaskularisation und die Lymphangiogenese fördert, kann die langfristige CGRP-Blockierung möglicherweise auch die Erholung von Ischämien sowie die Heilung von Wunden und Ulzera behindern (16).

Migräne betrifft häufig Frauen im gebärfähigen Alter, daher verdienen die teratogenen Risiken besondere Beachtung. CGRP scheint in der Schwangerschaft für die Entwicklung und Anpassung der Gefäßsysteme im Uterus, in der Plazenta und im Fötus eine besondere Rolle zu spielen (17). Im Rattenversuch führte die Gabe eines CGRP-Antagonisten in der Schwangerschaft dosisabhängig zu einem erhöhten Blutdruck, zu geringerem Plazenta- und Geburtsgewicht und zu einer erhöhten fetalen Mortalität (18). Daher kann auch der mögliche Schaden durch Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab nicht abschließend beurteilt werden, solange keine umfangreichen Registerdaten über Schwangerschaftsverläufe unter der Therapie mit diesen Wirkstoffen vorliegen.

- 16 Majima M, Ito Y, Hosono K, Amano H: CGRP/CGRP receptor antibodies: potential adverse effects due to blockade of neovascularization? *Trends Pharmacol Sci* 2019; 40: 11-21.
- 17 Yallampalli C, Chauhan M, Endsley J, Sathishkumar K: Calcitonin gene related family peptides: importance in normal placental and fetal development. *Adv Exp Med Biol* 2014; 814: 229-240.
- 18 Gangula PR, Thota C, Wimalawansa SJ et al.: Mechanisms involved in calcitonin gene-related Peptide-induced relaxation in pregnant rat uterine artery. *Biol Reprod* 2003; 69: 1635-1641.
- 19 Tepper S, Ashina M, Reuter U et al.: Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 425-434.
- 20 Detke HC, Goadsby PJ, Wang S et al.: Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 2018; 91: e2211-e2221.
- 21 Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME et al.: Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med* 2017; 377: 2113-2122.
- 22 Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y et al.: A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377: 2123-2132.
- 23 Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q et al.: Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018; 75: 1080-1088.
- 24 Skljarevski V, Oakes TM, Zhang Q et al.: Effect of different doses of galcanezumab vs placebo for episodic migraine prevention: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018; 75: 187-193.
- 25 Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME et al.: Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319: 1999-2008.

Tabelle 3: Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Wirkstoff (Präparat)	Erenumab (Aimovig®)	Galcanezumab (Emgality®)	Fremanezumab (Ajovy®)
Chronische Migräne			
Studie	Phase-IIb-Studie (19)	REGAIN (20)	HALO (CM) (21)
Dauer	12 Wochen	12 Wochen	12 Wochen
Anzahl der durchschnittlichen monatlichen Migränetage bei Studienbeginn	70 mg: 17,8 Tage 140 mg: 17,9 Tage	120 mg: 19,4 Tage 240 mg: 19,2 Tage	675 mg: 16,2 Tage 225 mg: 16,0 Tage
Reduktion der monatlichen Migränetage im Vergleich zu Placebo^a	70 mg: – 2,5 Tage 140 mg: – 2,5 Tage	120 mg: – 2,1 Tage 240 mg: – 1,9 Tage	675 mg ^c : – 1,7 Tage 225 mg ^d : – 1,8 Tage
Responder mit ≥ 50-prozentiger Reduktion der monatlichen Migränetage im Vergleich zu Placebo^a	70 mg: 17,7 % ^b 140 mg: 16,4 % ^b	120 mg: 15,4 % 240 mg: 12,1 %	675 mg ^{b,c} : 19,5 % 225 mg ^{b,d} : 22,7 %
Reduktion der monatlichen Akutmedikationstage im Vergleich zu Placebo^a	70 mg: – 1,9 Tage 140 mg: – 2,6 Tage	120 mg: – 2,5 Tage 240 mg: – 2,0 Tage	675 mg ^c : – 2,3 Tage 225 mg ^d : – 1,8 Tage
Weitere patientenrelevante Endpunkte	Die Änderung der migränespezifischen Lebensqualität (Migraine-specific Quality of Life Questionnaire) und der Einfluss der Kopfschmerzen auf die Alltagsaktivitäten (Headache Impact Test) wurden lediglich als zusätzliche exploratorische Endpunkte erhoben und ohne genaue Angabe der statistischen Signifikanz berichtet.	Änderungen hinsichtlich der Beeinträchtigung der täglichen Aktivität (Role Function-Restrictive-Score, MSQ) und der Beeinträchtigung der täglichen Aktivität (MIDAS) waren statistisch signifikant zugunsten von Galcanezumab, die Änderung der subjektiven Symptomschwere (PGI-S) nur unter 240 mg.	Änderung der allgemeinen Beeinträchtigung durch Kopfschmerz anhand des Six-item-Headache-Impact Test (HIT-6)-Fragebogens war statistisch signifikant zugunsten von Fremanezumab.
Episodische Migräne			
Studie	STRIVE (22)	EVOLVE-1 (23) und EVOLVE-2 (14)	HALO (EM) (25)
Dauer	12 Wochen	24 Wochen	12 Wochen
Anzahl der durchschnittlichen monatlichen Migränetage bei Studienbeginn	70 mg: 8,3 Tage 140 mg: 8,3 Tage	EVOLVE-1: 120 mg: 9,2 Tage 240 mg: 9,1 Tage EVOLVE-2: 120 mg: 9,1 Tage 240 mg: 9,1 Tage	675 mg: 9,3 Tage 225 mg: 8,9 Tage
Reduktion der monatlichen Migränetage im Vergleich zu Placebo^a	70 mg: – 1,4 Tage 140 mg: – 1,9 Tage	EVOLVE-1: 120 mg: – 1,9 Tage 240 mg: – 1,8 Tage EVOLVE-2: 120 mg: – 2,0 Tage 240 mg: – 1,9 Tage	675 mg ^c : – 1,3 Tage 225 mg ^d : – 1,5 Tage
Responder mit ≥ 50-prozentiger Reduktion der monatlichen Migränetage im Vergleich zu Placebo^a	70 mg: 16,7 % ^b 140 mg: 23,4 % ^b	EVOLVE-1: 120 mg: 23,7 % 240 mg: 22,3 % EVOLVE-2: 120 mg: 23,3 % 240 mg: 20,5 %	675 mg ^{b,c} : 16,5 % 225 mg ^{b,d} : 19,8 %
Reduktion der monatlichen Akutmedikationstage im Vergleich zu Placebo^a	70 mg: – 0,9 Tage 140 mg: – 1,4 Tage	EVOLVE-1: 120 mg: – 1,8 Tage 240 mg: – 1,6 Tage EVOLVE-2: 120 mg: – 1,8 Tage 240 mg: – 1,8 Tage	675 mg ^c : – 1,3 Tage 225 mg ^d : – 1,4 Tage
Weitere patientenrelevante Endpunkte	Signifikante Ergebnisse zugunsten von Erenumab auch hinsichtlich körperlicher Beeinträchtigungen und Alltagsaktivitäten anhand des Migraine Physical Function Impact Diary (MPFID).	Änderungen hinsichtlich der Beeinträchtigung der täglichen Aktivität (Role Function-Restrictive-Score, MSQ), der Beeinträchtigung der täglichen Aktivität (MIDAS) sowie der subjektiven Symptomschwere (PGI-S) waren statistisch signifikant zugunsten von Galcanezumab.	Änderung der Beeinträchtigung der täglichen Aktivität (MIDAS) war statistisch signifikant zugunsten von Fremanezumab (nur p-Werte berichtet).

a: statistische Signifikanz erreicht; b: statistische Signifikanz nicht berichtet oder nicht vollständig berichtet; c: vierteljährliche Gabe; d: monatliche Gabe nach einer Initialdosis von 675 mg.

Tabelle 4: Sicherheit in den Zulassungsstudien (11-13)

Wirkstoff (Präparat)	Erenumab (Aimovig®)	Galcanezumab (Ergality®)	Fremanezumab (Ajovy®)
Sehr häufige Nebenwirkungen	–	Schmerzen an der Injektionsstelle (120 mg: 10,1 % bzw. 240 mg: 11,6 %), Reaktionen an der Injektionsstelle (9,9 % bzw. 14,5 %; darunter die häufigsten: Erytheme, Pruritus, Blutergüsse, Schwellungen)	Schmerzen an der Injektionsstelle (24 %), Verhärtung an der Injektionsstelle (17 %), Erythem an der Injektionsstelle (16 %)
Häufige Nebenwirkungen	Reaktionen an der Injektionsstelle (70 mg: 5,6 % bzw. 140 mg: 4,5 %), Obstipation (1,3 % bzw. 3,2 %), Muskelspasmen (0,1 % bzw. 2,0 %) und Pruritus (0,7 % bzw. 1,8 %)	Vertigo (120 mg: 0,7 % bzw. 240 mg: 1,2 %), Obstipation (1,0 % bzw. 1,5 %), Pruritus (0,7 % bzw. 1,2 %)	Juckreiz an der Injektionsstelle (2 %)
Immunogenität	Anti-Erenumab-Antikörper traten unter 70 mg bei 6,3 % (3 mit neutralisierender Aktivität in vitro) und unter 140 mg bei 2,6 % (keiner mit neutralisierender Aktivität) auf.	Anti-Galcanezumab-Antikörper traten unter 120 mg nach 12 Wochen bei 4,8 % (bei einem Patienten wiesen sie neutralisierende Aktivität in vitro auf) auf. Nach 12 Monaten Behandlung entwickelten bis zu 12,5 % der Patienten Antikörper, die meisten mit einem niedrigen Titer und neutralisierender Aktivität in vitro.	Anti-Fremanezumab-Antikörper traten nach 12 Wochen bei 0,4 % (bei einem Patienten wiesen sie neutralisierende Aktivität in vitro auf) auf. Nach 12 Monaten Behandlung entwickelten 2 % der Patienten Antikörper.

Meldung von Nebenwirkungen

Spontanmeldungen von Nebenwirkungen sind eines der wichtigsten Instrumente, um Risiken von Arzneimitteln frühzeitig zu erfassen. Insbesondere bei Arzneimitteln mit neuartigem Wirkmechanismus sind solche Meldungen essenziell. Sie tragen dazu bei, unbekannte Nebenwirkungen und wichtige Sicherheitssignale zu identifizieren, um das Sicherheitsprofil des Arzneimittels zu evaluieren und sein Risiko-Nutzen-Verhältnis zu bewerten. Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab sollten gemeldet werden, um die Arzneimittelsicherheit dieser Wirkstoffe zu überwachen.

https://www.akdae.de/Arzneimittel_sicherheit/UAW-Meldung/index.html

Frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Die drei Antikörper – Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab – wurden als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V der frühen Nutzenbewertung in Deutschland unterzogen. Aufgrund der Zulassung der verfügbaren Therapieoptionen, die als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommen, bildete der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) drei Patientenunterpopulationen, in denen der Zusatznutzen der Antikörper zu bewerten ist. Diese sind in Tabelle 5 dargestellt.

Zusammenfassend erkennt der G-BA einen Zusatznutzen der CGRP-Antikörper nur für hochgradig therapieresistente Migränapatienten. Ob Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab auch für bislang unbehandelte oder mit wenigen Substanzen vorbehandelte Patienten einen Zusatznutzen bringen, muss noch in kontrollierten Studien geprüft werden.

Erenumab

Zu Erenumab legte der pharmazeutische Unternehmer Daten nur zu Fragestellung 3 vor, also zu den hochgradig therapierefraktären Patienten. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgte auf Basis der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie LIBERTY zum Vergleich von 140 mg Erenumab + Best Supportive Care (BSC) mit Placebo + BSC über einen Zeitraum von 12 Wochen bei erwachsenen Patienten mit EM (26).

²⁶ Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M et al.: Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. Lancet 2018; 392: 2280-2287.

Die LIBERTY-Studie schloss 246 Patienten ein, die durchschnittlich 4 bis 14 Migränetage pro Monat (im Mittel 9,1 Migränetage pro Monat) innerhalb der letzten 3 Monate und einem Therapieversagen auf 2 bis 4 vorangegangene medikamentöse Migräneprophylaxen aufwiesen. Der primäre Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Migränetage pro Monat um $\geq 50\%$ zu Woche 12.

Für die Nutzenbewertung wurde nur ein Teil der Patienten berücksichtigt, der aufgrund der Anzahl der Vortherapien die Charakteristika der Patientenpopulation für Fragestellung 3 erfüllte ($n = 193$ Patienten). Dabei zeigte sich für den Endpunkt Reduktion der Migränetage pro Monat um $\geq 50\%$ ein statistisch signifikanter, beträchtlicher Vorteil für Erenumab: 30% versus 14% (RR 2,25 [95 % Konfidenzintervall 1,25–4,03]; $p = 0,005$). Des Weiteren bestanden statistisch signifikante, klinisch relevante Effekte bezüglich der Aktivitätsbeeinträchtigung und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugunsten von Erenumab, während sich bezüglich der Nebenwirkungen keine Unterschiede ergaben. Der G-BA stufte diese Effekte als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens ein und damit den Zusatznutzen in dieser Subgruppe als beträchtlich. Da aber Unklarheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext bestanden sowie Unsicherheit, weil in der Studie keine klare Abgrenzung zwischen EM und CM erfolgte, wurde die Aussagesicherheit der Daten als Anhaltspunkt bewertet (27).

27 Gemeinsamer Bundesausschuss: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Erenumab: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5716/2019-05-02_AM-RL-XII_Erenumab_D-407_TrG.pdf (letzter Zugriff: 1. November 2019). Berlin, 2. Mai 2019.

Galcanezumab

Auch zu Galcanezumab legte der pharmazeutische Unternehmer Daten nur zu hochgradig therapierefraktären Patienten vor. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgte auf Basis der Zulassungsstudien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 (bei EM) und REGAIN (bei CM), deren Ergebnisse in Tabelle 3 dargestellt sind. Aufgrund der statistisch signifikanten Ergebnisse für die Endpunkte Reduktion der Migränetage pro Monat um

Tabelle 5: Frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Erenumab, Galcanezumab, Fremanezumab

Fragestellung	ZVT ^a	Erenumab	Galcanezumab	Fremanezumab
1. Unbehandelte Patienten sowie Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet ist	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt	Zusatznutzen nicht belegt	Zusatznutzen nicht belegt
2. Patienten, die auf folgende Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin ^b	Valproinsäure ^c oder Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d	Zusatznutzen nicht belegt	Zusatznutzen nicht belegt	Zusatznutzen nicht belegt
3. Patienten, die auf keine der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure ^c oder Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d	BSC ^e	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
G-BA Beschluss vom	–	2. Mai 2019	19. September 2019	7. November 2019

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).

b: Alle vier als ZVT bestimmten Wirkstoffklassen für Fragestellung 1 (Betablocker, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin) müssen in Erwägung gezogen worden sein, bevor die Patienten der Fragestellung 2 unterfallen. Sowohl Valproinsäure als auch Clostridium botulinum Toxin Typ A kommen nicht regelhaft für alle Patienten infrage.

c: Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.

d: Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.

e: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

BSC: Best Supportive Care.

≥ 50 %, ≥ 75 % und 100 % erkannte der G-BA beträchtliche Vorteile zugunsten der Therapie mit Galcanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC, insbesondere bezüglich der Anzahl der Migränestunden pro Monat, der Reduktion der Kopfschmerzstage pro Monat und der Veränderung des Migränestatus unter der Therapie. Bezüglich der Nebenwirkungen ergaben sich keine Unterschiede, es verblieben aber Unklarheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, weil es unklar war, inwiefern die ausgewerteten Patienten tatsächlich diejenigen Patienten repräsentieren, für die keine weiteren medikamentösen Therapien mehr infrage kommen und daher BSC als zweckmäßiger Vergleich angesehen werden kann. Daraus resultierte ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen (28).

Fremanezumab

Für die Nutzenbewertung von Fremanezumab wurden Daten vorgelegt aus den Zulassungsstudien HALO (CM) und HALO (EM) (siehe Tabelle 3) für Fragestellung 1 (unbehandelte Patienten oder solche, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen haben) und Daten aus der Studie FOCUS für Fragestellung 3 (hochgradig therapierefraktäre Patienten). FOCUS war eine randomisierte, doppelblinde Studie mit einer zwölfwöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Behandlungsphase und einer sich daran anschließenden zwölfwöchigen offenen Phase, in der alle Patienten Fremanezumab erhielten. In die Studie wurden insgesamt 838 Patienten mit seit mindestens zwölf Monaten dokumentierter CM oder EM eingeschlossen. Patienten mit EM mussten ≥ 6 und < 15 Kopfschmerzstage und davon ≥ 4 Migränestage pro Monat innerhalb der Run-in-Phase aufweisen, Patienten mit CM ≥ 15 Kopfschmerzstage und davon ≥ 8 Migränestage pro Monat. Zudem mussten die Patienten ein dokumentiertes Therapieversagen auf zwei bis vier der folgenden Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen haben: Beta-blocker, Topiramat, Amitriptylin, Flunarizin, Candesartan, Clostridium botulinum Toxin Typ A und Valproinsäure. Die Patienten erhielten entweder 675 mg Fremanezumab als Anfangsdosis, gefolgt von 225 mg Fremanezumab einmal monatlich (n = 283); 675 mg Fremanezumab alle drei Monate und je eine Placebo-Injektion alle vier Wochen zwischen zwei Gaben von Fremanezumab (n = 276) oder monatliche Injektion von Placebo (n = 279) (29).

Der pharmazeutische Unternehmer bildete verschiedene Teilpopulationen aus diesen Studien für die Nutzenbewertung. Für die Zielpopulation „unbehandelte Patienten oder Patienten mit Therapieversagen gegenüber einer Therapie“ wurden als Vergleichsgruppe die Patienten des jeweiligen Placebo-Arms der HALO (CM)- und HALO (EM)-Studie selektiert, die während der Studie weiterhin ihre Begleitmedikationen zur Migräneprophylaxe einnahmen. Diese Daten wurden vom G-BA allerdings als nicht geeignet eingestuft, da im Vergleichsarm die Fortführung dieser bestehenden, aber unzureichenden Therapie nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprach. Der Zusatznutzen ist für diese Patientenpopulation nicht belegt.

Für Fragestellung 3 – hochgradig therapierefraktäre Patienten – wurde eine Teilpopulation aus der FOCUS-Studie selektiert, für die in der Vergangenheit die Einnahme von Valproinsäure dokumentiert war. Weil in Deutschland Valproinsäure gemäß Arzneimittel-Richtlinie grundsätzlich nur dann verordnet werden darf, wenn andere Arzneimittel nicht erfolgreich oder nicht geeignet sind, ging der pharmazeutische Unternehmer davon aus, dass für Patienten mit Valproinsäure-Therapie alle anderen Therapien bereits entweder ausprobiert wurden oder kontraindiziert sind. In dieser Patientenauswahl zeigten sich signifikante Vorteile für Fremanezumab bezüglich der Reduktion der Migränestage pro Monat um ≥ 50 % und ≥ 75 % sowie der Kopfschmerzstage pro Monat. Auch in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensquali-

28 Gemeinsamer Bundesausschuss: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Galcanezumab: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6010/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_TrG.pdf (letzter Zugriff: 1. November 2019). Berlin, 19. September 2019.

29 Ferrari MD, Diener HC, Ning X et al.: Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. Lancet 2019; 394: 1030-1040.

tät ergaben sich statistisch signifikante, klinisch relevante Vorteile für Fremanezumab gegenüber Placebo, bei den Nebenwirkungen ließen sich weder Vor- noch Nachteile ableiten. Daraus ergab sich für den G-BA ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, es verblieben allerdings Unklarheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Aus Sicht des G-BA kann nicht davon ausgegangen werden, dass in der deutschen Versorgungspraxis Patienten bereits nach zwei Vortherapien als therapieresistent oder insgesamt nicht mehr behandelbar gelten. Damit ist unklar, inwiefern die ausgewerteten Patienten tatsächlich diejenigen Patienten repräsentieren, für die keine weiteren medikamentösen Therapien mehr infrage kommen (30).

30 Gemeinsamer Bundesausschuss: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fremanezumab: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6093/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_TrG.pdf (letzter Zugriff: 1. November 2019). Berlin, 7. November 2019.

Fazit für die Praxis

In Deutschland sind bereits drei monoklonale Antikörper zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat verfügbar. Die Wirkstoffe richten sich spezifisch gegen das migräneauslösende Neuropeptid CGRP und greifen damit einen für die Pathophysiologie der Migräne zentralen Mechanismus an. Für die Erstbehandlung und die meisten vorbehandelten Patienten liegen keine Daten aus direkt vergleichenden klinischen Studien

vor. Damit ist der eigentliche Stellenwert der CGRP-Antikörper noch unklar. Lediglich für die recht kleine Untergruppe der bislang therapieresistenten Patienten liegen Daten mäßiger Qualität vor und nur für diese Patienten wurde ein Zusatznutzen festgestellt. Der Einsatz von Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab sollte daher vorerst nur nach Versagen anderer Arzneimittel zur Migräneprophylaxe oder bei deren Unverträglichkeit erfolgen.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

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

Prof. Dr. med. Thomas Lempert, Berlin
thomas.lempert@schlosspark-klinik.de

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

Dipl.-Oecotroph. Claudia Schlegel, Berlin
claudia.schlegel@akdae.de

Dieser Artikel wurde am 17. Dezember 2019 vorab online veröffentlicht.

Abhängigkeitspotenzial von Pregabalin

Zusammenfassung

Pregabalin wird angewendet zur Behandlung neuropathischer Schmerzen, bei generalisierter Angststörung sowie als Zusatztherapie bei partiellen epileptischen Anfällen. In epidemiologischen Studien, Fallberichten und Fallserien wurde wiederholt über ein Abhängigkeitspotenzial berichtet. Vor allem Patienten mit komorbider Substanzabhängigkeit (insbesondere bei Konsum von Opioiden) scheinen hiervon betroffen. Bei suchtkranken Menschen sollte daher die Anwendung von Pregabalin vermieden werden. Unter der Behandlung mit Pregabalin sollte auf Anzeichen einer sich entwickelnden Abhängigkeit geachtet werden.

Einleitung

Pregabalin (Lyrica® und andere) ist zugelassen zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen, als Zusatztherapie bei partiellen epileptischen Anfällen sowie bei generalisierter Angststörung (1). Es bindet an eine auxiliäre Untereinheit ($\alpha 2\text{-}\delta$ -Protein) von spannungsabhängigen Kalziumkanälen im ZNS. Dadurch wird der depolarisationsabhängige Kalziumeinstrom gehemmt und die Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter moduliert (1-3). Als Analogon der Gamma-Aminobuttersäure (GABA) vermittelt es dosisabhängig indirekt GABAerge Effekte wie Entspannung und Euphorie (2). Es wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert und erreicht nach einer Stunde die maximale Plasmakonzentration. Die Bioverfügbarkeit liegt (dosisunabhängig) bei 90 %. Pregabalin wird nicht nennenswert metabolisiert und mit einer mittleren Eliminationshalbwertszeit von etwa sechs Stunden überwiegend unverändert renal ausgeschieden (1;4).

Nebenwirkungen von Pregabalin

Die häufigsten Nebenwirkungen von Pregabalin sind Benommenheit und Schläfrigkeit. In klinischen Studien waren diese Nebenwirkungen die häufigsten Gründe für einen Abbruch der Therapie. Auch schwerwiegende Nebenwirkungen sind beschrieben (z. B. Neutropenie, QT-Verlängerung, Herzinsuffizienz, Leber- und Nierenversagen). Kürzlich informierte die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA über das Risiko der Atemdepression im Zusammenhang mit der Anwendung von Gabapentinoide (Pregabalin, Gabapentin). Hiervon sind insbesondere Patienten mit respiratorischen Risikofaktoren wie der Einnahme weiterer zentral dämpfender Arzneimittel (z. B. Opiode, Anxiolytika, Antidepressiva, Antihistaminika) betroffen (5). Bei akuter Überdosierung von Pregabalin können Somnolenz, Verwirrtheit, Agitiertheit sowie Krampfanfälle und Koma auftreten (1). Dabei ist die therapeutische Breite groß: Monointoxikationen scheinen eher mit leichter Symptomatik zu verlaufen. Wird Pregabalin jedoch zusätzlich zu anderen sedierenden Arzneimitteln oder Drogen konsumiert, so können lebensbedrohliche Überdosierungen resultieren (4;6). Bei tödlichen Überdosierungen von Drogen wurden häufig Gabapentinoide als „Beikonsum“ nachgewiesen. Ob diese jedoch eine kausale Rolle bezüglich der Letalität spielen, ist bisher nicht geklärt. Denkbar ist ein „Zünglein an der Waage“-Effekt. Andererseits könnten Gabapentinoide auch eine protektive Rolle spielen, indem sie z. B. die gefährlicheren Benzodiazepine aus dem Beikonsummuster von Polytoxikomanen oder Opiatabhängigen verdrängen. Massive orale Überdosierungen mit Pregabalin sind toxischer

Köberle, U.

Stammschulte, T.

Acquarone, D.

Bonnet, U.

Literatur

- 1 Pfizer Europe MA EEIG: Fachinformation "Lyrica® Hartkapseln". Stand: Mai 2019.
- 2 Bonnet U, Scherbaum N: Über das Abhängigkeitspotenzial von Gabapentinoide. Fortschr Neurol Psychiatr 2018; 86: 82-105.
- 3 Schwabe U: Antiepileptika. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2019. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2019; 497-511.
- 4 Bonnet U, Scherbaum N: How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. Eur Neuropsychopharmacol 2017; 27: 1185-1215.
- 5 FDA: FDA warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin (Neurontin, Gralise, Horizant) and pregabalin (Lyrica, Lyrica CR): <https://www.fda.gov/media/133681/download> (letzter Zugriff: 8. Januar 2020). FDA Drug Safety Communications; London, 19. Dezember 2019.
- 6 Evoy KE, Morrison MD, Saklad SR: Abuse and misuse of pregabalin and gabapentin. Drugs 2017; 77: 403-426.

als solche mit Gabapentin, da Pregabalin im Gegensatz zu Gabapentin keine sättigbare (sondern eine lineare) intestinale Resorptionskinetik besitzt (2;4).

Bei abruptem Absetzen von Pregabalin können Entzugssymptome wie Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Diarrhoe, Angst, Hyperhidrose, epileptische Anfälle und delirante Zustände auftreten. Darüber hinaus ist ausgeprägtes Craving beschrieben (1;2;6).

Verordnungszahlen

Pregabalin wurde 2004 zugelassen und gehört in Deutschland inzwischen zu den verordnungsstärksten Wirkstoffen: Im Jahr 2018 wurden insgesamt 3,9 Millionen Verordnungen zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung ausgestellt. Dies bedeutet einen Verordnungszuwachs von über 6 % gegenüber dem Vorjahr. Es liegt damit an 27. Stelle der verordnungsstärksten Wirkstoffe (7). Pregabalin und Gabapentin werden am häufigsten bei älteren Patienten (≥ 76 Jahre) und über alle Altersklassen hinweg häufiger bei Frauen als bei Männern verordnet (8). Pregabalin wird ganz überwiegend in der Indikation neuropathischer Schmerz eingesetzt (3). Darüber hinaus wird es häufig off-label angewendet, z. B. bei nichtneuropathischem Schmerz, instabiler Stimmungslage und somatoformen Störungen (4). Ferner wurden positive Wirkungen bei der Behandlung von Suchterkrankungen wie Alkohol- (9) und Cannabisabhängigkeit beschrieben (10).

Pregabalinabhängigkeit

Im Zusammenhang mit Pregabalin wird immer wieder ein mögliches Abhängigkeitsrisiko diskutiert, über welches die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2011 informierte (11). Zwar gibt es aus Tierexperimenten bislang keine Belege für ein Abhängigkeitspotenzial (2). Dennoch finden sich in der Literatur einige epidemiologische Studien sowie Fallberichte und Fallserien zum Abhängigkeitspotenzial von Pregabalin. In diesen wird über die Einnahme von Dosierungen berichtet, die deutlich über der empfohlenen maximalen Tagesdosis liegen. Die mediane Tagesdosis lag bei 2100 mg (Spannweite 800 bis 7500 mg) (6). In vielen solcher Fallberichte wird neben der Einnahme von Pregabalin auch der Konsum anderer Suchtstoffe beschrieben (4;6;12-14). Aber es gibt auch vereinzelt Berichte, bei denen eine primäre Pregabalinabhängigkeit bei Patienten ohne vorbestehende Substanzabhängigkeit wahrscheinlich ist (15;16). Als Gründe für die missbräuchliche Einnahme von Pregabalin werden unter anderem der euphorisierende und entspannende Effekt, die Verstärkung des Effekts anderer psychotroper Substanzen, die Linderung von Entzugssymptomen sowie die leichte Verfügbarkeit dieser in höheren Dosen euphorisierenden Substanz genannt (4;6;17-20).

Bis November 2017¹ liegen im deutschen Spontanmeldesystem über 2000 Fallberichte zu Pregabalin vor. Mit über 200 Berichten am häufigsten wurde Schwindelgefühl genannt, gefolgt von Somnolenz (ca. 140) und Arzneimittel-/Drogenabhängigkeit (ca. 120). Eine Recherche nach dem SMQ „drug abuse, dependence and withdrawal“ (Standardized MedDRA Query, narrow search) im Zusammenhang mit Pregabalin ergab etwa 300 Berichte (Stand: 04.12.2019).

- 7 Knecht B, Lohmüller J, Telschow C: Ergänzende statistische Übersicht. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2019*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2019; 1037-1102.
- 8 Viniol A, Ploner T, Hickstein L et al.: Prescribing practice of pregabalin/gabapentin in pain therapy: an evaluation of German claim data. *BMJ Open* 2019; 9: e021535.
- 9 Guglielmo R, Martinotti G, Clerici M, Janiri L: Pregabalin for alcohol dependence: a critical review of the literature. *Adv Ther* 2012; 29: 947-957.
- 10 Mason BJ, Crean R, Goodell V et al.: A proof-of-concept randomized controlled study of gabapentin: effects on cannabis use, withdrawal and executive function deficits in cannabis-dependent adults. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 1689-1698.
- 11 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: „Aus der UAW-Datenbank“: Abhängigkeitspotenzial von Pregabalin (Lyrica®). *Dtsch Arztebl* 2011; 108: A 183.
- 12 Gahr M, Freudenmann RW, Kolle MA, Schonfeldt-Lecuona C: From benzodiazepine to pregabalin dependence: Different agents, similar problems. *Indian J Psychiatry* 2015; 57: 111-112.
- 13 Grosshans M, Mutschler J, Hermann D et al.: Pregabalin abuse, dependence, and withdrawal: a case report. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 869.
- 14 Kulaksizoglu B, Kara H, Bodur B, Kuloğlu M: Intravenous buprenorphine/naloxone and concomitant oral pregabalin misuse: a case report. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018; 14: 3033-3035.
- 15 Driot D, Chicoulaa B, Jouanous E et al.: Pregabalin use disorder and secondary nicotine dependence in a woman with no substance abuse history. *Therapie* 2016; 71: 575-578.
- 16 Halaby A, Kassam SA, Naja WJ: Pregabalin dependence: a case report. *Curr Drug Saf* 2015; 10: 184-186.
- 17 Al-Husseini A, Wazaify M, Van Hout MC: Pregabalin misuse and abuse in Jordan: a qualitative study of user experiences. *Int J Ment Health Addict* 2018; 16: 642-654.
- 18 Schifano F, D'Offizi S, Piccione M et al.: Is there a recreational misuse potential for pregabalin? Analysis of anecdotal online reports in comparison with related gabapentin and clonazepam data. *Psychother Psychosom* 2011; 80: 118-122.
- 19 Lyndon A, Audrey S, Wells C et al.: Risk to heroin users of polydrug use of pregabalin or gabapentin. *Addiction* 2017; 112: 1580-1589.
- 20 Snellgrove BJ, Steinert T, Jaeger S: Pregabalin use among users of illicit drugs: a cross-sectional survey in southern Germany. *CNS Drugs* 2017; 31: 891-898.

¹ Zu diesem Zeitpunkt wurde die Datenbank des deutschen Spontanmeldesystem durch die Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen ersetzt (www.adrreports.eu).

In einer publizierten Analyse von Spontanmeldungen aus der Europäischen Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen (EudraVigilance) wurden insgesamt über 100.000 Berichte zu Pregabalin identifiziert. Etwa 7600 (6,6 %) bezogen sich auf Missbrauch, Fehlgebrauch und Abhängigkeit. Bei 10 % der Berichte wurden gleichzeitig Opioide eingenommen. Auch andere psychotrope Arzneimittel und Drogen wurden gleichzeitig angewendet. Die Autoren betonen, dass aus diesen Daten nicht das Ausmaß des Missbrauchspotenzials von Pregabalin abgeleitet werden kann. Sie gehen aber eher von einer Unterschätzung aus, da im Spontanmeldesystem die Fälle nicht systematisch erhoben werden (21).

Nach Auskunft des Giftnotrufs der Charité sind die Anfragen zu Pregabalin in den letzten Jahren analog zum Verordnungszuwachs angestiegen. Wurden im Jahr 2013 noch 51 humane Expositionsfälle erfasst, waren diese im Jahr 2018 auf 187 angestiegen (Anstieg um Faktor 3,6). Der Anteil der erfassten Fälle mit missbräuchlicher Einnahme dieses Arzneistoffes hat sich von 4 % im Jahr 2013 auf 27 % im Jahr 2018 erhöht (zum Vergleich: In den Daten des Giftnotrufs beträgt der Anteil der Expositionen mit missbräuchlich verwendeten Arzneistoffen insgesamt 2–3 % der Fälle, während bei Arzneimitteln mit hohem Missbrauchspotenzial wie z.B. Dextromethorphan der Anteil missbräuchlicher Anwendungen im Durchschnitt ca. 40 % ausmacht). Auch bei den Meldungen an den Giftnotruf der Charité ist der Anteil der Pregabalin-Expositionsfälle in Kombination mit anderen Noxen (Mischexpositionen ≥ 2 Noxen) mit 52 % sehr hoch.

In epidemiologischen Studien wird die Prävalenz der Pregabalinabhängigkeit unterschiedlich eingeschätzt. Besonders gefährdet sind Patienten, die Opioide missbräuchlich anwenden. Bei diesen wird die Prävalenz einer Pregabalinabhängigkeit auf bis zu 68 % geschätzt (6). Repräsentative systematische Untersuchungen zur Prävalenz einer Pregabalinabhängigkeit bei nicht anderweitig suchtkranken Menschen liegen unseres Wissens bislang nicht vor (4).

Zusammenfassung und Fazit

Spontanmeldungen und Berichte in der Literatur deuten darauf hin, dass Pregabalin ein Abhängigkeitspotenzial besitzt. Zwar sind überwiegend suchtkranke Patienten betroffen (insbesondere bei Konsum von Opioiden). In seltenen Fällen wird kasuistisch aber auch über eine Abhängigkeit bei nicht anderweitig abhängigen Patienten berichtet (4).

Vor der Verordnung sollte unbedingt eine sorgfältige Anamnese hinsichtlich einer Abhängigkeitserkrankung erhoben werden. Bei Patienten mit vorbestehender Substanzabhängigkeit sollte Pregabalin vermieden werden (4). Falls die Anwendung wegen Komorbidität erforderlich ist, sollte der Patient engmaschig bezüglich Fehlgebrauch beobachtet werden (1;4). Wegen der günstigeren Pharmakokinetik mit nichtlinearer Resorptionskinetik und geringerer Toxizität bei oraler Überdosierung wäre je nach Indikation ggf. Gabapentin in Erwägung zu ziehen (2;4). Allerdings gibt es Hinweise, dass drogenabhängige Patienten teilweise die sättigbare intestinale Resorption umgehen, indem sie Gabapentin beispielsweise intravenös oder rektal anwenden (18). Dadurch dürfte die Toxizität von Gabapentin deutlich höher sein (2).

21 Chiappini S, Schifano F: A decade of gabapentinoid misuse: an analysis of the European Medicines Agency's 'Suspected Adverse Drug Reactions' database. *CNS Drugs* 2016; 30: 647-654.

Patienten sollten nicht nur über das Risiko von zum Teil gravierenden Entzugssymptomen von Pregabalin aufgeklärt werden (1), sondern auch über die Gefahr der Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung sowie potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen bei Mischkonsum mit Benzodiazepinen, Alkohol oder anderen Drogen. Anzeichen einer sich entwickelnden Abhängigkeit können unter anderem sein, wenn Patienten auf eine höhere Dosierung oder vorzeitig auf ein neues Rezept drängen. Die Behauptung, Medikamente seien verloren oder gestohlen worden und das Bestreben, Rezepte bei unterschiedlichen Ärzten zu besorgen, können ebenfalls Hinweise sein (6). Bei mangelnder Wirksamkeit oder missbräuchlicher Anwendung sollte die Behandlung langsam ausschleichend beendet werden, um ausgeprägte Entzugssymptome zu vermeiden.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

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

Dr. med. Thomas Stammschulte, Berlin

Daniela Acquarone, Berlin

Prof. Dr. med. Udo Bonnet, Castrop-Rauxel

Dieser Artikel wurde am 17. Februar 2020 vorab online veröffentlicht.

Welchen Stellenwert haben Insulinanaloga in der Behandlung des Diabetes?

Nachdruck aus: Zeitschrift für Allgemeinmedizin 2019; 95: 360-365

Hintergrund

Der Anteil der verordneten Insulinanaloga hat sich in den letzten zehn Jahren mehr als verdoppelt und ist auf einen Anteil von 69 % am Volumen aller Insulinverordnungen gestiegen. Die Frage stellt sich, ob es gute Argumente für ein solches Verordnungsverhalten gibt.

Suchmethodik

Recherche in Medline und Cochrane zu Insulinanaloga.

Wichtigste Botschaften

Kurz wirkende Analoga haben einen schnelleren Wirkbeginn und wirken meist kürzer als Normalinsulin. Die Wirkung lang wirkender Analoga hält länger an als die eines NPH-Insulins. Belege für einen Nutzen von Insulinanaloga hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte gibt es nicht. Auch hinsichtlich intermediärer Endpunkte konnte kein Vorteil belegt werden. Für Normalinsulin ist ein Spritz-Ess-Abstand nicht erforderlich. Die Reduktion nächtlicher Hypoglykämien um knapp 20 % (relative Reduktion) ist bei Normalinsulin nur dann relevant, wenn zu niedrige HbA_{1c}-Ziele verfolgt werden. Schwere Hypoglykämien sind gleich häufig.

Schlussfolgerungen

Bis auf wenige spezielle Gruppen von Personen mit Typ-1-Diabetes haben Insulinanaloga kaum einen Stellenwert, ihre Verordnung ist in den meisten Fällen unwirtschaftlich.

Egidi, G.

Hintergrund

In Deutschland wurde bei ca. 7 % der Erwachsenen ein Typ-2-Diabetes diagnostiziert (1). 1921 wurde das Insulin entdeckt – zwei Jahre später begann die Insulinproduktion in Europa. 1955 wurde die gesamte Aminosäuresequenz des Insulins publiziert. Lange Zeit wurde ausschließlich Insulin aus Schweine- und Rinder-Pankreas verwendet – Letzteres ähnelte dem humanen Insulin weniger und ist nach dem BSE-Skandal sicherlich auch eher problematisch zu sehen. 1976 wurde erstmals humanes Insulin aus Schweineinsulin synthetisiert – beide unterscheiden sich nur durch eine Aminosäure, seit 1979 gibt es eine gentechnische Synthese von Humaninsulin, seit 1996 werden schnell wirkende Insulinanaloga vermarktet, seit dem Jahr 2000 auch lang wirkende.

Die *kurz wirkenden Insulinanaloga* unterscheiden sich in einigen Aminosäuren von Humaninsulin. Pharmakodynamisch hat Normalinsulin gegenüber dem natürlichen Insulin aus dem Pankreas einen Nachteil: Die Insulinmoleküle sind in Hexameren gruppiert, die nach einigen Minuten in Dimere zerfallen. Erst wenn diese endgültig in einzelne Moleküle zerfallen sind, wird das Insulin wirksam. Die kurz wirksamen Insulinanaloga fluten schneller an und haben eine kürzere Wirkdauer als Normalinsulin. Die Wirkdauer der Analoga hängt auch von der applizierten Dosis ab (Tab. 1).

Humaninsulin kann durch Bindung des Insulins an Protamin retardiert werden (NPH-Insulin). NPH-Insulin muss vor der Injektion mindestens 20-mal geschwenkt werden, damit sich die Lösung gut durchmischt und die Wirkung gesichert ist.

Die Insulinanaloga Glargin, Detemir und Degludec sind klare Lösungen, die nicht mechanisch vorbereitet werden müssen.

Literatur

- 1 Kurth BM. Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS). Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2012; 55: 980–990.

Tabelle 1: Wirkdauer kurz wirksamer Insuline (2)

Insulin	Wirkbeginn	Wirkgipfel (Minuten)	Wirkdauer
Normalinsulin	30–60 Minuten	1–4 Stunden	4–8 Stunden
Insulin lispro	15 Minuten	1,5 Stunden	2–5 Stunden
Insulin Glulisin	10–20 Minuten	60 Minuten	1,5–3 Stunden
Insulin Aspart	10–20 Minuten	1–3 Stunden	3–5 Stunden
Insulin Aspart (Fiasp®)	15–15 Minuten	1–3 Stunden	3–5 Stunden

Tabelle 2: Wirkdauer lang wirksamer Insuline (3)

Insulin	Wirkdauer
NPH-Insulin	13 Stunden
Insulin Glargin	24 Stunden
Insulin Detemir	Je nach Insulin-Dosis 12–20 Stunden
Insulin Degludec	Bis zu 42 Stunden

Die vom Hersteller behauptete Wirkdauer von Insulin Glargin von 24 Stunden kann allerdings in gewisser Weise als Marketing definiert werden – Glargin wirkt nur 24 Stunden lang, wenn nicht mehr als 10 % der biologischen Wirkung gefordert wird, um noch von einer Wirksamkeit zu sprechen (4) (Tab. 2).

Suchmethodik

Am 30.3.2019 erfolgte eine Pubmed-Recherche mit den Suchbegriffen „Insulin analogues“ AND „mortality“ OR „end stage renal disease“ OR „amputation“ OR „blindness“ OR „hypoglycemia“ OR „myocardial infarction“ OR „stroke“ und den limits „humans“ sowie „randomized controlled trials“ OR „metaanalysis“ OR „systematic review“, am 7.5.2019 eine Cochrane-Recherche mit den Suchbegriffen „Insulin analogues“. Die Ergebnisse der Recherche zeigt Abbildung 1.

Antworten auf häufige Fragen

1. Haben Insulinanaloga klinisch relevante Vorteile?

Bislang gibt es keine randomisierte, kontrollierte Studie, die belegt, dass Insulinanaloga klinische Endpunkte reduzieren. Ohnehin ist der Nutznachweis für eine Insulin-Behandlung bei Typ-2-Diabetes (bei Typ-1-Diabetes ist der Nutzen natürlich evident) sehr dünn – einzig in der UKPDS 33 (5) kam es unter Senkung des HbA_{1c} von 7,9 auf 7,0 % zu einer geringen Senkung mikrovaskulärer Endpunkte um 0,3 pro 100 Patientenjahre – um den Preis einer Zunahme schwerer hypoglykämischer Episoden um 2,3 %. Bei kardial vorerkrankten Patienten wird durch die Verfügbarkeit von Substanzen wie Empagliflozin und Liraglutid, für die anders als für Insulin auch eine Senkung der Gesamt-Sterblichkeit nachgewiesen werden konnte (6;7), die Indikation für eine Insulintherapie sicherlich seltener gestellt werden.

2 Fachinformationen von Insulin lispro Sanofi®, Apidra®, NovoRapid®, Fiasp® und Huminsulin® (letzter Zugriff am 14.05.2019).

3 Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention. S3-Leitlinie. AWMF-Register-Nr. 053-024, DEGAM-Leitlinie Nr. 19; Berlin, 2017.

4 Heinemann L, Linkeschowa R, Rave K, et al. Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin Glargine (HOE901) in comparison with those of NPH Insulin and Placebo. Diabetes Care 2000; 23: 644-649.

5 Turner R, Holman R, Cull, et al. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837-853.

6 Zinman B, Wanner C, Lachin J, et al. for the EMPA-REG OUTCOME investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117-2128.

7 Marso S, Daniels G, Brown-Frandsen K, et al.. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375: 311-322.

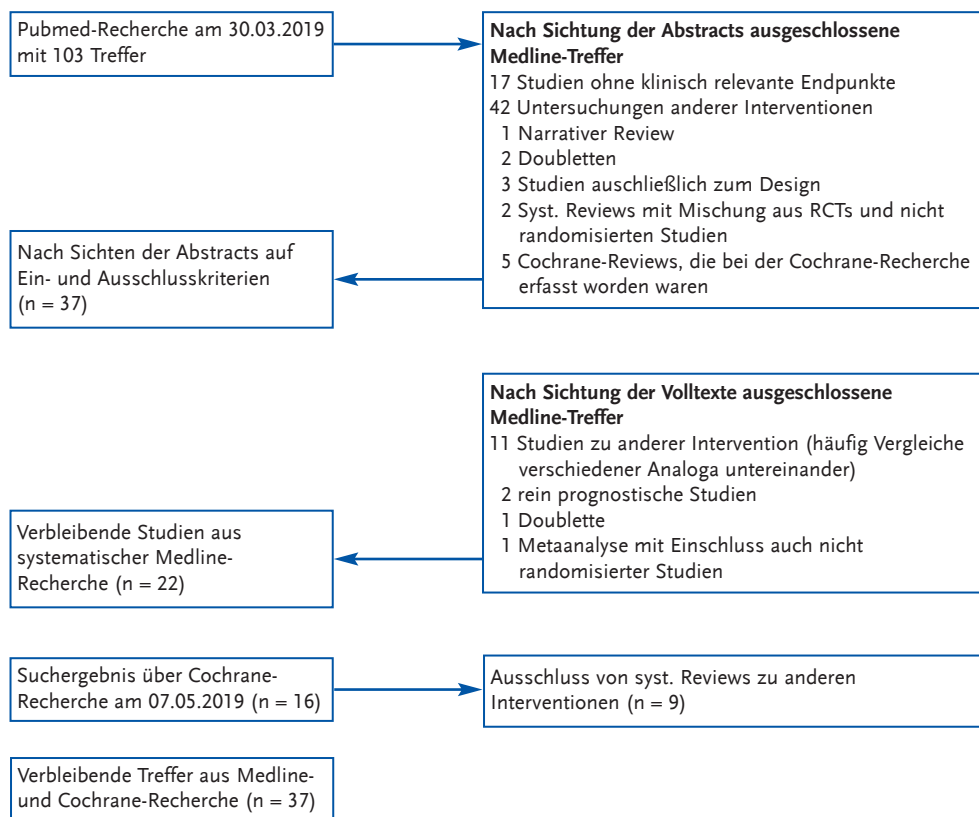


Abbildung 1: Flowchart Literaturrecherche

In Ermangelung von Studien, die die Reduktion von Folgeerkrankungen eines Diabetes nachweisen könnten, werden intermediäre Endpunkte als Argumente für Insulinanaloga angeführt:

- Wegfallen des Abstands zwischen Insulin-Injektion und Nahrungsaufnahme bei kurz wirkenden Analoga (Spritz-Ess-Abstand)
- Verminderung vor allem von nächtlichen Hypoglykämien unter lang wirksamen Analoga
- Die Frage stellt sich: Sind diese beiden pharmakodynamischen Vorteile klinisch relevant?

2. Ist ein Spritz-Ess-Abstand bei Normalinsulin erforderlich?

In einem randomisierten Vergleich (8) wurde untersucht, ob sich das Weglassen eines Spritz-Ess-Abstands bei Normalinsulin negativ auswirkt. Dies war weder hinsichtlich des HbA_{1c} noch bezüglich der Hypoglykämie-Rate der Fall – die Therapiezufriedenheit der Probanden war ohne Spritz-Ess-Abstand höher. Wenn aber ein Spritz-Ess-Abstand bei Gabe von Normalinsulin nicht nötig ist, entfällt ein wesentliches Argument für den Einsatz kurz wirkender Insulinanaloga.

In mehreren systematischen Reviews (9-11) wurde der Nutzen kurz wirkender Analoga im Vergleich zu Normalinsulin untersucht. Das HbA_{1c} lag unter den Analoga bei Typ-2-Diabetes nicht unterschiedlich im Vergleich zu Humaninsulin und bei Typ-1-Diabetes – klinisch nicht relevant – um 0,1 %-Punkte niedriger, schwere Hypoglykämien traten bei erwachsenen Patienten mit Typ-1-Diabetes um 18 (Glargin) bis 26 % (Detemir) seltener als unter NPH-Insulin auf (relative Risikoreduktion), bei Kindern mit Typ-1-Diabetes um 29 %, bei Typ-2-Diabetes dagegen nicht.

8 Müller N, Frank T, Kloos C, Lehmann T, Wolf G, Müller UA. Randomized cross-over study to examine the necessity of an injection-to-meal interval in patients with type 2 diabetes mellitus and human insulin. *Diabetes Care* 2013; 36: 1865-1869.

9 Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD003287.

10 Rys P, Pankiewicz O, Łach K, et al. Efficacy and safety comparison of rapid-acting insulin aspart and regular human insulin in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Metab* 2011; 37: 190-200.

11 Pontiroli A, Miele L, Morabito A. Metabolic control and risk of hypoglycaemia during the first year of intensive insulin treatment in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabet Obes Metab* 2012; 14: 433-446.

3. Wie sind nächtliche Hypoglykämien zu bewerten?

Lang wirkende Insulinanaloga haben nach Angaben der Hersteller eine etwas länger anhaltende und flachere Wirkungskurve als NPH-Insulin. Sie werden häufig als abendliches Basalinsulin verabreicht. Hieraus ergibt sich die pharmakologische Konsequenz, dass es unter NPH-Insulin vermehrt nächtliche Hypoglykämien geben kann. Anders als beispielsweise in der Fachinformation dargestellt (12), unterscheiden sich Wirkanstieg und -dauer aber nicht wesentlich (13).

In drei Metaanalysen wurden Häufigkeit und Schwere der Hypoglykämie-Raten bei Behandlung mit lang wirkenden Insulinanaloga bei Typ-1- (14;15) und Typ-2-Diabetes (16) untersucht. Bei Typ-1-Diabetes lag das HbA_{1c} unter den lang wirkenden Analoga um 0,07 %-Punkte niedriger, schwere Hypoglykämien traten um 0,02 % (0,86/Patientenjahr) seltener auf. Der Unterschied beim HbA_{1c} ist klinisch nicht relevant, der bei den schweren Hypoglykämien zu gering ist, um daraus einen Vorteil der Analoga abzuleiten.

Zu diesem Ergebnis kommen auch die Autoren der deutschen S3-Leitlinie „Therapie des Typ-1-Diabetes“ (17), die in ihren Empfehlungen (anders als in Empfehlungen anderer Länder) Insulinanaloga nicht präferieren und dies dezidiert begründen.

Bei Typ-2-Diabetes gab es weder beim HbA_{1c} noch bei der Häufigkeit schwerer Hypoglykämien einen Unterschied. Leichte, auch nächtliche Hypoglykämien kamen bei den Analoga um 0,02 % seltener vor (16).

Hier ist Aufmerksamkeit für die in den eingeschlossenen Studien definierten Ziele für Nüchtern glukose und HbA_{1c} geboten: wie z. B. in einer Studie zum Vergleich zwischen Basis-Bolus-Behandlung mit zwei Analoga vs. NPH und Normalinsulin (18) trat ein Unterschied bei den nächtlichen Hypoglykämien (im konkreten Fall bei Patienten mit Typ-1-Diabetes auch bei schweren Hypoglykämien) nur dann zu Tage, wenn sehr niedrige glykämische Therapieziele gesetzt wurden – konkret eine Nüchtern-Glukose von 102–131,5 mg/dl (5,7–7,3 mmol/l). Im Vergleich zwischen NPH und Detemir bei Typ-1-Diabetes (19) war das Behandlungsziel eine Nüchtern-Glukose unter 108 mg/dl (6 mmol/l). In den neuen Studien zum am längsten wirkenden Analog-Insulin Degludec (20–22) wurde – ohnehin nur im Vergleich zu Glargin, für das es, wie aufgeführt, keine Nutzenbelege gibt – die abendliche Basalinsulin-Gabe auf eine Nüchtern-Glukose von 71–108 mg/dl (3,9–6 mol/l) titriert, und ab der 8. Studienwoche wurde das HbA_{1c} unter 7,0 % gesenkt. Für den Nutzen solch niedriger glykämischer Behandlungsziele gibt es aber keine Belege (23) – im Gegenteil: Es gibt eine Menge von Hinweisen darauf, dass wegen der Hypoglykämie-Gefahr bei Einsatz von Insulin das HbA_{1c} nicht unter 7,0 % gesenkt werden sollte (24).

Zusammenfassend kann zum Thema nächtlicher Hypoglykämien festgehalten werden: Nur durch eine – medizinisch aber nicht zu begründende – Herabsetzung des Therapieziels für HbA_{1c} oder Plasmaglukose kann ein Wirkvorteil hinsichtlich einer Reduktion nächtlicher Hypoglykämien nachgewiesen werden. Zudem sind nächtliche Hypoglykämien dann von fraglicher Relevanz, wenn sie nicht schwer sind. Hinsichtlich schwerer Hypoglykämien haben Insulinanaloga aber kaum Vorteile.

- 12 Fachinformation Lantus®. www.fachinfo.de/suche/fi/007998 (letzter Zugriff am 14.05.2019).
- 13 Heise T, Pieber TR. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. *Diabet Obes Metab* 2007; 9: 648-659.
- 14 Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabet Obes Metab* 2009; 11: 372-378.
- 15 Laranjeira FO, de Andrade KRC, Figueiredo ACMG, Silva EN, Pereira MG. Long-acting insulin analogues for type 1 diabetes: An overview of systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2018; 13: e0194801.
- 16 Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabet Res Clin Pract* 2008; 81: 184-189.
- 17 Deutsche Diabetes-Gesellschaft. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes. www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2018/S3-LL-Therapie-Typ-1-Diabetes-Auflage-2-Langfassung-09042018.pdf (letzter Zugriff am 14.5.2019).
- 18 Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, et al. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 622-629.
- 19 Bartley PC, Bogoev M, Larsen J, Philotheou A. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with Type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. *Diabet Med* 2008; 25: 442-449.
- 20 Lane W, Bailey T, Gerety G, et al. Effect of insulin Degludec vs insulin Glargin U100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318: 33-44.
- 21 Wysham C, Bhargava A, Chaykin L et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2017; 318: 45-56.
- 22 Marso S, McGuire G, Zinman B, et al. Efficacy and safety of Degludec versus Glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 723-732.
- 23 Horvath K, Jeitler K, Matyas E, et al. Rapid Report Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf (letzter Zugriff am 14.11.2018).

4. Gibt es spezifische Risiken beim Einsatz von Insulinanaloga?

Diese Frage ist schwer zu beantworten. In einer metaanalytischen Auswertung von Kohorten (25) fanden sich Hinweise auf eine gehäufte Koinzidenz von Diabetes und Krebs – unklar bleibt bei solchen Kohorten, ob es hier tatsächlich eine Kausalität gibt. Aus dem Vergleich der nationalen Register für Krebs und Diabetes in Dänemark (26) ergeben sich Hinweise darauf, dass eine Insulinbehandlung v. a. in den ersten fünf Jahren mit einem erhöhten Krebs-Risiko assoziiert ist. Pathophysiologische Überlegungen sprechen dafür: Insulin stimuliert auch dem IGF-1-Rezeptor ähnliche Rezeptoren (27) – eine entsprechende Wachstumshormon-ähnliche Wirkung könnte sowohl ein Tumorstadium stimulieren als auch das Risiko für eine proliferative Retinopathie erhöhen. Mögliche Störfaktoren (Confounder) in den entsprechenden Kohorten-Studien machen eine kausale Zuordnung aber schwer, wenn nicht unmöglich.

In den letzten zehn Jahren erschien eine Reihe von Studien, die auf ein möglicherweise speziell durch Analoga erhöhtes Malignom-Risiko hinwiesen (28-30). In einer Kohorten-Studie (31) wurde dagegen ein niedrigeres Krebs-Risiko von Analoga im Vergleich zu Humaninsulin gefunden – allerdings ein um relativ 58 % höheres Risiko von Brustkrebs. In der letzten Metaanalyse von Kohorten-Studien (32) wurde kein konsistenter Zusammenhang zwischen lang wirkenden Analoga und Krebs gefunden.

5. Wie viel kosten die verschiedenen Insuline, und wie häufig werden sie verordnet?

10 mal 3 ml Penfill-Ampullen kosten bei Analoga zwischen 103,02 (Lispro) und 144,80 Euro (Levemir), dieselbe Anzahl Penfill-Ampullen bei Humaninsulin zwischen 70,90 (Humaninsulin basal) und 89,65 Euro (33). Damit kosten Insulinanaloga durchschnittlich ca. 50 % mehr als Humaninsulin (Rabatt-Verträge beispielsweise zu Insulin Glargin bleiben intransparent – es ist nicht bekannt, wie viel Geld die Krankenkassen für die Verordnung real erstatten).

Der Kostenanstieg ist in den USA um ein Vielfaches höher. Dort hat bereits eine intensive Diskussion begonnen, eben diesen Kosten auch mit Leitlinienempfehlungen entgegenzuwirken, weil die Preise des Insulins, die sich in den Jahren 2013 bis 2016 fast verdoppelt hatten und die um das fast Zehnfache über dem von Humaninsulin liegen, dazu führten, dass Insulin, auch wenn es indiziert war, nicht eingesetzt wurde (34).

Die Verordnungszahlen (Abb. 2) haben sich auch in Deutschland komplett gedreht: Die Zahl der Verordnungen von Humaninsulin hat sich in den letzten Jahren fast halbiert, diejenige von Insulinanaloga mehr als verdoppelt. Insgesamt betrugen im Jahr 2017 die Nettokosten für alle Insulinpräparate 1290 Millionen Euro.

Der Gemeinsame Bundesausschuss erklärte in der Arzneimittelrichtlinie vom 15.2.2019 (35) die Verordnung von Insulinanaloga bei Patienten mit Typ-2-Diabetes in den meisten Fällen für unwirtschaftlich.

- 24 Mc Coy R, Lipska K, Yao X, et al. Intensive treatment and severe hypoglycemia among adults with type 2 diabetes. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 969-978.
- 25 Tsilidis K, Kasimis J, Lopez D, Ntzani E, Ioannidis J. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ* 2015; 350: g7607.
- 26 Carstensen B, Witte D, Friis S. Cancer occurrence in Danish diabetic patients: duration and insulin effects. *Diabetologia* 2012; 55: 948-958.
- 27 Vigneri R, Frasca F, Sciacca L, Vigneri P, Frittitta L. Insulin, insulin-like growth factor-1, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Letter. J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1030-1031.
- 28 Hemkens L, Grouven U, Bender R, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009; 52: 1732-1744.
- 29 Pocock S, Smeeth L. Insulin glargine and malignancy: an unwarranted alarm. *Lancet* 2009; 374: 511-513.
- 30 Mannucci E, Monami M, Balzi D, et al. Doses of Insulin and Its analogues and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2010; 33: 1997-2003.
- 31 Ruiter R, Visser LE, van Herk-Sukel M, et al. Risk of cancer in patients on insulin glargine and other insulin analogues in comparison with those on human insulin: results from a large population-based follow-up study. *Diabetologia* 2012; 55: 51-62.
- 32 Wu J, Filion K, Azoulay L, Doll M, Suissa S. The effect of long-acting insulin analogs on the risk of cancer: A systematic review of observational studies. *Diabetes Care* 2016; 39: 486-494.
- 33 IFAP-Liste zu Abasaglar®, Actraphane®, Apidra®, Fiasp®, Humalog®, Lantus®, Levemir® (letzter Zugriff am 14.05.2019).
- 34 Herkert D, Vijayakumar P, Luo J, et al. Cost-related insulin underuse among patients with diabetes. *JAMA Intern Med* 2019; 179: 112-114.
- 35 Gemeinsamer Bundesausschuss. Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten. Anlage III.

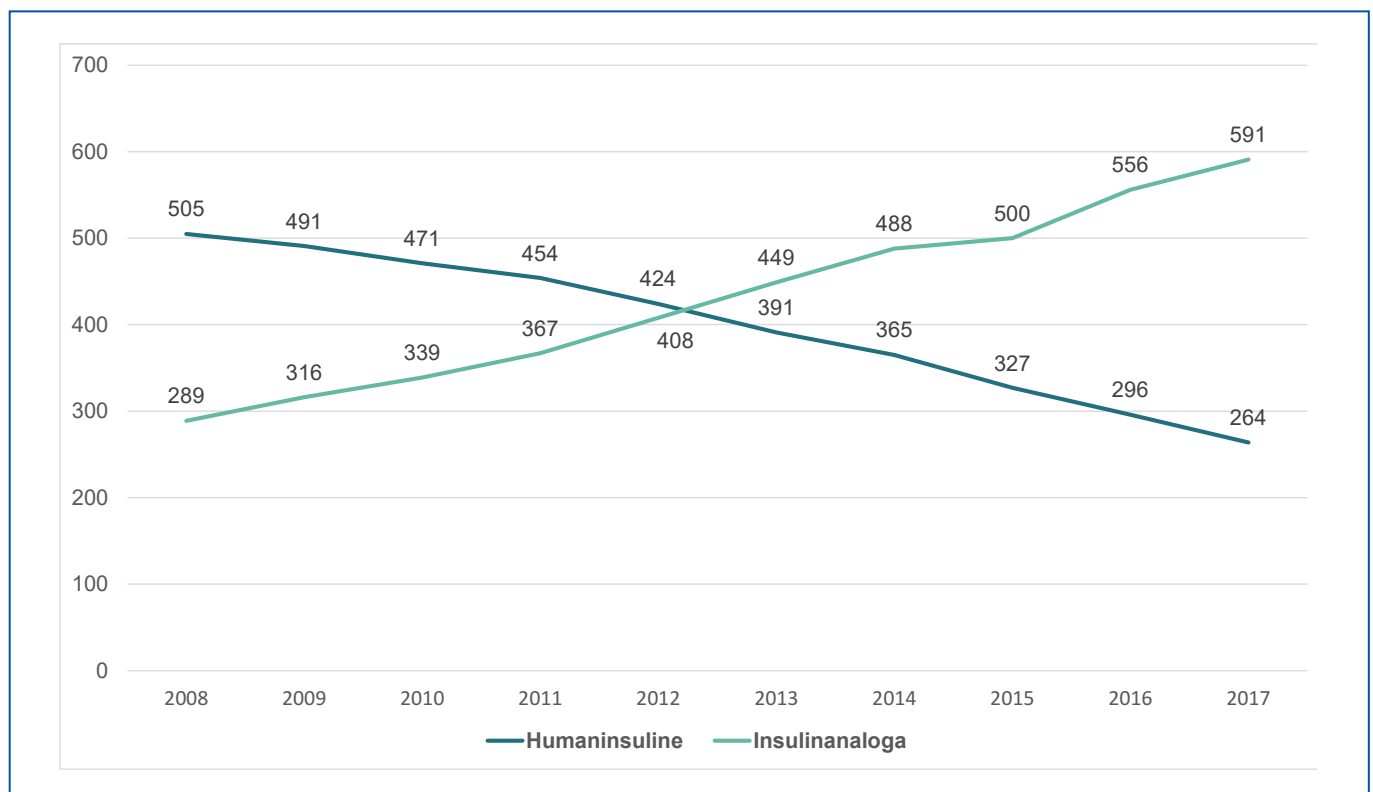


Abbildung 2: Verordnungen von Insulinen 2008–2017 in definierten Tagesdosen (36) (mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags)

6. Ist es in der täglichen Versorgung möglich, von Insulinanaloga auf Normal- bzw. NPH-Insulin zu wechseln?

Hierzu liegen zwei aktuelle Untersuchungen aus der US-amerikanischen Gesundheitsfürsorge-Einrichtung Kaiser Permanente vor. Bei beiden handelt es sich um retrospektive Kohorten-Studien, die mit einem hohen Verzerrungsrisiko behaftet sind. Zugleich waren es Real-life-Anwendungsbeobachtungen, die möglicherweise mehr Ähnlichkeiten mit der täglichen Praxis haben als die artifizielle Situation randomisierter Studien. In der einen Studie (37) wurde untersucht, wie häufig es bei neu auf Insulinanaloga oder NPH-Insulin eingestellten Patienten mit Typ-2-Diabetes zu so schweren Hypoglykämien kam, dass eine Klinikeinweisung notwendig wurde. Interessanterweise war dies häufiger unter lang wirkenden Analog der Fall (11,9 vs. 8,1/1000 Patientenjahre), obwohl das HbA_{1c} unter NPH-Insulin stärker vom Ausgangs-HbA_{1c} von 9,4 % gesunken war.

In der zweiten Studie (38) wurde der HbA_{1c}-Verlauf nach Wechsel von Analog- zu Humaninsulin beobachtet: Es kam anfangs zu einem geringen HbA_{1c}-Anstieg (+ 0,14 %-Punkte), der am Ende der Studie nicht mehr nachzuweisen war. Die Rate schwerer Hypoglykämien stieg nicht.

Auch in Deutschland stieg die Rate schwerer Hypoglykämien von 2006–2011 trotz einer zunehmenden Verordnung von nicht mit Unterzuckerungen verbundenen Medikamenten. Schwere Hypoglykämien durch Sulfonylharnstoffe als Mono- oder Kombinationstherapie gingen signifikant zurück, desgleichen schwere Hypoglykämien unter Humaninsulin, während schwere Hypoglykämien unter einer intensivierten Therapie mit zwei Analoginsulinen zunahmen (39).

36 Freichel M, Mengel K. Antidiabetika. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J. Arzneiverordnungsreport 2018. Springer Verlag: Berlin.

37 Lipska K, Parker M, Moffet H, Huang E, Karter A. Association of initiation of basal insulin analogs vs neutral protamine Hagedorn insulin with hypoglycemia-related emergency department visits or hospital admissions and with glycemic control in patients with type 2 diabetes. JAMA 2018; 320: 53-62.

38 Luo J, Khan N, Manetti T, et al. Implementation of a health plan program for switching from analogue to human insulin and glycemic control among Medicare beneficiaries with type 2 diabetes. JAMA 2019; 321: 374-384.

39 Müller N, Lehmann T, Gerste B, et al. Increase in the incidence of severe hypoglycaemia in people with Type 2 diabetes in spite of new drugs: analysis based on health insurance data from Germany. Diabet Med 2017; 34, 1212-1218.

Schlussfolgerungen

Ein Nutzen von Insulinanaloga konnte bislang nicht belegt werden. Sie haben allenfalls bei speziellen Patientengruppen mit Typ-1-Diabetes Vorteile:

- besonders stark von Hypoglykämien gefährdete Personen
- Personen mit kontinuierlichem Glukose-Monitoring, bei denen eine besonders schnelle Reaktion des via Pumpe applizierten Insulin von Bedeutung ist
- Personen, die nicht in der Lage sind, das erforderliche Schwenken von NPH-Insulin vor der Applikation durchzuführen.

Ansonsten ist in den allermeisten Fällen die Anwendung der deutlich teureren Insulinanaloga nicht gerechtfertigt.

Interessenkonflikte

Keine angegeben.

Dr. med. Günther Egidi, Bremen
guenther.egidi@posteo.de

Ondansetron und die Krux der Risikokommunikation zu Arzneimitteln bei Schwangeren

Zusammenfassung

In einer 2018 veröffentlichten Studie wurde Ondansetron ein teratogenes Risiko, speziell für orale Spaltbildungen, zugeordnet. Eine von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) initiierte und in Deutschland per Rote-Hand-Brief kommunizierte Warnung vor Anwendung in der Schwangerschaft gibt Anlass, Kausalitätsbewertungen auf der Basis statistisch signifikanter Studienergebnisse sorgfältig zu überdenken. Insbesondere wenn relative Risiken von unter 2 errechnet wurden, sollten diese Studienergebnisse von anderen Autorengruppen reproduziert worden sein. Außerdem muss der teratogene Schaden „biologisch plausibel“ sein und tierexperimentelle Daten sollten vergleichbare Hinweise ergeben haben. Produktinformationen zum Risiko eines Arzneimittels müssen so formuliert werden, dass eine vergleichende Risikobewertung zwischen infrage kommenden Therapieoptionen ermöglicht wird und unnötige Ängste mit resultierendem Compliance-Verlust oder irrationalen Entscheidungen bis zum Schwangerschaftsabbruch vermieden werden. Im Falle des Ondansetron ist die wissenschaftliche Datenlage widersprüchlich. Ein teratogenes Risiko speziell für orale Spaltbildungen erscheint bei kritischer Betrachtung der Studie, die der europaweit ausgesprochenen Warnung zugrunde liegt, keineswegs bestätigt. Ondansetron kann daher weiterhin „off label“ als Mittel der Reserve bei Versagen der für die Schwangerschaftsübelkeit etablierten Antiemetika der Wahl, wie Doxylamin oder Meclozin, angesehen werden.

Schaefer, C.

Am Beispiel der aktuellen Vorgänge um Ondansetron können verschiedene Aspekte des Umgangs mit Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in der Schwangerschaft näher betrachtet werden. Dies betrifft vor allem die Kausalitätsbewertung statistisch signifikanter Ergebnisse durch die Autoren einer Studie, die (fach)öffentliche Wahrnehmung vermeintlich endgültiger Ergebnisse einer kürzlich publizierten Studie (1) und die Abwägung regulatorischer Konsequenzen.

Antiemetika in der Schwangerschaft

Seit 2003 hat sich Ondansetron in den USA als meistverordnetes Antiemetikum bei NVP (Nausea and Vomiting in Pregnancy) durchgesetzt. 2016 haben es 22 % aller Schwangeren in den USA angewendet, obwohl es auch dort nicht für diese Indikation zugelassen war bzw. ist (2). Damit gerieten die für NVP zugelassenen (Kombinations-)Präparate mit Doxylamin und Pyridoxin in den Hintergrund. Ob dieser „epidemische“ Ondansetrongebrauch eine Rationale hat, soll hier nicht weiter erörtert werden. Ein Kombinationspräparat mit Doxylamin und Pyridoxin (Cariban®) wurde 2019 in Deutschland für die Behandlung Schwangerer zugelassen, nachdem seit 2007 mit der Marktrücknahme von Meclozin (Postadoxin®) kein Arzneimittel mehr mit dieser Zulassung verfügbar war. Ersatzweise wurde Meclozin über Auslandsapotheken bezogen oder man nutzte „off-label“ andere H1-Rezeptorantagonisten wie Diphenhydramin, Dimenhydrinat oder den Dopamin-D2-Rezeptorantagonisten Metoclopramid. Das ebenfalls als H1-Rezeptorantagonist wirkende Phenothiazin Promethazin kann mit seinem distanzierenden Effekt bei stärker ausgeprägter Schwangerschaftsübelkeit hilfreich sein. Auch das Antidepressivum Mirtazapin wirkt H1-antagonistisch und wurde bei Versagen der oben genannten „klassischen“ H1-Rezeptorantagonisten erfolgreich eingesetzt. Bei leicht ausgeprägter Symptomatik stellen Verhaltensmodifikationen und Ingwerpräparate eine Alternative dar.

Literatur

1 Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, Straub L et al.: Association of first-trimester use with cardiac malformations and oral clefts in offspring. JAMA 2018; 320: 2429-2437.

2 Taylor LG, Bird ST, Sahin L et al.: Antiemetic use among pregnant women in the United States: the escalating use of ondansetron. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2017; 26: 592-596.

Alle H1-Rezeptorantagonisten, also auch Meclozin, Doxylamin, Diphenhydramin und Dimenhydrinat, sind durch eine sedierende Komponente gekennzeichnet, ebenso durch anticholinerge Nebenwirkungen. Anfängliche Verdachtsmomente hinsichtlich teratogener Effekte beim Menschen konnten nicht bestätigt werden, die umfangreichsten Erfahrungen zur Sicherheit liegen zu Meclozin vor (3). Die Dimenhydrinat und Diphenhydramin zugeordnete wehenfördernde Wirkung in der Spätschwangerschaft wurde erstmals von Shephard et al. 1976 (4) explizit als Wehenfrequenzzunahme unter der Geburt thematisiert, erscheint aber aufgrund der vorwiegend im 1. und 2. Trimenon gegebenen Behandlungsindikation einer NVP im klinischen Alltag nicht besonders relevant.

Ondansetron als 5-HT(Hydroxytryptamin)3-Rezeptorantagonist hat den Vorteil, weder sedierend noch anticholinerg zu wirken und eine höhere Wirksamkeit zu besitzen als H1-Rezeptorantagonisten. Dafür sind andere Nebenwirkungen bekannt, wie z. B. Kopfschmerzen, Flush und Obstipation.

Ondansetron – ein Teratogen?

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA empfahl im Oktober 2019 folgende Änderungen in den Produktinformationen, über die in Deutschland mit einem Rote-Hand-Brief informiert wurde: „Ondansetron sollte nicht im 1. Trimenon der Schwangerschaft angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine Schwangerschaftsverhütung in Erwägung ziehen“. Diese Warnungen beruhen im Wesentlichen auf einer einzigen Studie (1). Die Autoren dieser Studie schlussfolgern aus ihrer Auswertung von Medicaid-Versichertendaten in den USA eine Assoziation zwischen der Anwendung von Ondansetron im 1. Trimenon und dem Auftreten von angeborenen oralen Spaltbildungen („a small increased risk of oral clefts“; high dimensional propensity score stratified RR 1,25; 95 % CI 1,04–1,50) bei entsprechend nicht erhöhter Gesamtfehlbildungsrate RR 1,01; 95 % CI 0,98–1,05.

Bei genauerer Betrachtung dieser Veröffentlichung, insbesondere der Tabellen im elektronischen Supplement, wird – ebenfalls nach o. g. Adjustierung – eine (keineswegs beeindruckende) statistische Signifikanz lediglich bei isolierten Gaumenspalten errechnet (RR 1,31; 95 % CI 1,02–1,69), nicht aber bei Lippenspalten mit (RR 1,00; 95 % CI 0,75–1,34) oder ohne (RR 1,05; 95 % CI 0,74–1,49) Gaumenbeteiligung.

Die Gesamtrate der orofazialen Fehlbildungen war erhöht im Vergleich zu Schwangeren, die nicht Ondansetron-exponiert waren. Die Autoren leiten aus ihren Ergebnissen ab, dass nach Ondansetron-Exposition im 1. Trimenon drei orale Spaltbildungen auf 10.000 pränatal exponierte Kinder zusätzlich auftreten (14 statt 11/10.000). Wurden hingegen im 1. Trimenon Exponierte (für teratogene Effekte relevanter Zeitraum) verglichen mit Schwangeren, die im 2./3. Trimenon exponiert waren, ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die Rate der orofazialen Fehlbildungen nach Ondansetron-Exposition im 1. Trimenon war auch signifikant erhöht (RR 1,32; 95 % CI 1,03–1,70) im Vergleich zur Gesamtgruppe aller Schwangeren, die andere etablierte Antiemetika (Metoclopramid, Promethazin, Pyridoxin) im 1. Trimenon angewendet hatten. Bei Gegenüberstellung mit einzelnen dieser anderen Antiemetika war der Unterschied hingegen nicht signifikant (z. B. im Vergleich zu Promethazin RR 0,86; 95 % CI 0,68–1,09).

3 Kallen B, Mottet I: Delivery outcome after the use of meclizine in early pregnancy. Eur J Epidemiol 2003; 18: 665-669.

4 Shephard B, Cruz A, Spellacy W: The acute effects of Dramamine on uterine contractility during labor. J Reprod Med 1976; 16: 27-28.

Kürzlich hat dieselbe Autorengruppe ihre Ergebnisse zu den ausschließlich intravenös (i.v.) mit Ondansetron therapierten Schwangeren publiziert (5). Bei dieser Darreichung kann mit größerer Sicherheit angenommen werden, dass die Exposition tatsächlich stattgefunden hat – im Vergleich zu den Rezepteinlöse- und Daten, die in der Studie von 2018 ausgewertet wurden. Außerdem ist anzunehmen, dass es unter i.v. Verabreichung eher zu höheren Konzentrationen beim Embryo kommt. Dennoch hat diese Studie zur i.v. Gabe keinen signifikanten Zusammenhang mit orofazialen Fehlbildungen nachweisen können (RR 0,95; 95 % CI 0,63–1,43). In dieser Arbeit schlussfolgern die Autoren, im Gegensatz zu ihrer ersten Publikation von 2018, dass Ondansetron kein „*major teratogen*“ ist. Diese anderslautende Schlussfolgerung wird aber erstaunlicherweise mit ihrer ersten Publikation von 2018 referenziert, deren Schlussfolgerung „*a small increased risk of oral clefts*“ lautete.

Zusammenfassend ist die Studienlage zum teratogenen Risiko von Ondansetron beim Menschen widersprüchlich (z. B. (6–12)). Eindeutig belegen lässt sich das Risiko von oralen Spaltbildungen beim Menschen bisher nicht und auch im Tierversuch konnte kein teratogenes Risiko nachgewiesen werden. Allerdings erlaubt die aktuelle Datenlage auch nicht, ein teratogenes Risiko mit Sicherheit auszuschließen, was allerdings für praktisch alle Arzneimittel gilt. Aufgrund des breiten Umfangs an Erfahrungen sollte sich ein zusammenfassendes Statement bei Ondansetron darauf beschränken, dass „ein gering erhöhtes Risiko (für Mundspaltbildungen) nicht auszuschließen ist“. Das Resümé von Huybrechts et al. (5), Ondansetron sei kein „*major teratogen*“ ist unangemessen. Ein solches Statement sollte nur wenig untersuchten Wirkstoffen, bei denen sich bislang keine nennenswerten Risikohinweise ergeben haben, vorbehalten sein.

Kritische Interpretation von Beobachtungsstudien zu Arzneimittelrisiken in der Schwangerschaft

An der Publikation von Huybrechts et al. (5) wird ein Phänomen deutlich, das häufig zu beobachten ist. Aufgrund ihrer großen Kohorten neigen Autoren von Sekundärdaten-Studien dazu, statistisch signifikante relative Risiken zwischen 1,1 und 1,5 mit der (rechnerisch richtigen) Übersetzung eines um 10–50 % erhöhten Fehlbildungsrisikos als teratogenen Effekt darzustellen. Eine Widerlegung dieser Annahme ist naturgemäß kaum möglich. Nun ist es einerseits natürlich verantwortungsbewusst, einen solchen Verdacht nicht zu verbergen, wenn man meint, ihn entdeckt zu haben. Andererseits fehlt bei vielen dieser Arbeiten eine kritische Erörterung grundlegender methodischer Schwächen. Die Erfassung und Codierung von angeborenen Fehlbildungen, ihre Zuordnung zu sogenannten großen oder kleinen Fehlbildungen sowie ihre Differenzierung nach Organsystemen und innerhalb von Organsystemen ist alles andere als trivial und bis heute gibt es international kein eindeutiges und konsentiertes Einteilungssystem hierzu. Andererseits hat die trennscharfe Identifizierung, Codierung und Zuordnung zu Kategorien enorme Auswirkungen auf das Studienergebnis. Da die Prävalenz von (speziellen) angeborenen Fehlbildungen niedrig ist, können selbst in „Big-data“-Kohorten schon 1 bis 3 (falsch zugeordnete) Fehlbildungen über die Signifikanz eines Studienergebnisses entscheiden. Konkret geht es darum, dass man Fehlbildungen, die sich erheblich hinsichtlich Ausprägung und embryonalem Zeitfenster ihrer Entstehung unterscheiden, „unkritisch“ zusammenfasst und die

- 5 Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, Straub L et al.: Intravenous ondansetron in pregnancy and risk of congenital malformations. JAMA 2019; Epub ahead of print (doi: 10.1001/jama.2019.18587).
- 6 Danielsson B, Wikner BN, Kallen B: Use of ondansetron during pregnancy and congenital malformations in the infant. Reprod Toxicol 2014; 50: 134-137.
- 7 Kaplan YC, Richardson JL, Keskin-Arsilan E et al.: Use of ondansetron during pregnancy and the risk of major congenital malformations: A systematic review and meta-analysis. Reprod Toxicol 2019; 86: 1-13.
- 8 Koren G: Safety considerations surrounding use of treatment options for nausea and vomiting in pregnancy. Expert Opin Drug Saf 2017; 16: 1227-1234.
- 9 Laveccchia M, Chari R, Campbell S et al.: Ondansetron in pregnancy and the risk of congenital malformations: A systematic review. J Obstet Gynaecol Can 2018; 40: 910-918.
- 10 Lemon LS, Bodnar LM, Garrard W et al.: Ondansetron use in the first trimester of pregnancy and the risk of neonatal ventricular septal defect. Int J Epidemiol 2019; Epub ahead of print (doi: 10.1093/ije/dyz255).
- 11 Parker SE, Van Bennekom C, Anderka M et al. for the National Birth Defects Prevention Study: Ondansetron for treatment of nausea and vomiting of pregnancy and the risk of specific birth defects. Obstet Gynecol 2018; 132: 385-394.
- 12 Zambelli-Weiner A, Via C, Yuen M et al.: First trimester ondansetron exposure and risk of structural birth defects. Reprod Toxicol 2018; 83: 14-20.

aufsummierten Häufigkeiten in Studien- und Vergleichskohorte einander gegenüberstellt. Überspitzt ausgedrückt, können als kausal interpretierte statistisch signifikante Unterschiede auf dem Vergleich von „Äpfeln und Birnen“ beruhen. Dazu kommt das Problem, dass in den bei Schwangeren üblichen Beobachtungsstudien trotz aller Bemühungen, für potenzielle Confounder zu adjustieren, diese nicht mit Sicherheit auszuschließen sind. Beispielsweise können Unterschiede im Schweregrad der mütterlichen Erkrankung (Behandlungsindikation) das Studienergebnis beeinflussen. Diese und andere methodische Schwierigkeiten bei der Auswertung von Beobachtungsdaten zu Schwangerschaftsverläufen sollten Anlass für eine kritische Bewertung von auffälligen ebenso wie von unauffälligen Ergebnissen sein. Last, but not least muss bedacht werden, dass insbesondere die großen Versorgungsdatenbanken primär für andere Zwecke angelegt sind und nicht für die Aufdeckung teratogener Effekte. Qualitativ hochwertige Teratogenitätsstudien erfordern aber exakt auf das Gestationsalter projizierbare Medikationsangaben und auf das embryonale Entwicklungszeitfenster rückführbare Fehlbildungsdetails.

Insbesondere wenn relative Risiken von unter 2 errechnet wurden, müssen diese Studienergebnisse von anderen Autorengruppen reproduziert worden sein, ehe ernsthaft Kausalität erörtert wird. Außerdem muss der teratogene Schaden „biologisch plausibel“ sein und tierexperimentelle Daten sollten vergleichbare Hinweise ergeben haben. Entsprechend hat schon vor 25 Jahren einer der führenden klinischen Teratologen Thomas H. Shepard zur Vorsicht bei der Erörterung von Kausalität gemahnt (13). Daher sollten Autoren, Peer Reviewer und auch Rezensenten signifikante Ergebnisse epidemiologischer Arbeiten zur Pränataltoxizität mit großer Vorsicht interpretieren. Dies heißt keineswegs, signifikante Ergebnisse „glattzubügeln“. Aber eben auch nicht, diese „voreilig“ als Hinweis auf Kausalität zu beschreiben. Es ist hinreichend bekannt und kritisch anzumerken, dass „auffällige“ Studienergebnisse nicht nur in hochrangigen Fachzeitschriften eher zur Publikation angenommen werden (und damit die akademische Karriere befördern), sondern auch in der Sekundärliteratur eher aufgegriffen werden, was dann die Beunruhigung in Fachkreisen und bei Schwangeren potenziert. Natürlich ist Beunruhigung im Zusammenhang mit Arzneimitteln in der Schwangerschaft nach dem mit gutem Grund immer noch präsenten „Contergan-Skandal“ angemessen und ein vorsichtiges Verhalten absolut begründet. Man darf aber nicht vergessen, dass eine Überschätzung des Risikos zum Vorenthalten notwendiger Behandlungen und zu eingeschränkter Compliance bei Schwangeren führen kann mit nachteiligen Folgen für die Mutter und das Ungeborene sowie zu irrationalen Entscheidungen bis zum Abbruch einer eigentlich gewünschten Schwangerschaft. Schließlich ist zu bedenken, dass das Überstrapazieren von Warnungen ein Abflachen der Vorsicht bei wirklich riskanter Medikation zur Folge haben kann.

Formulierungen von Warnhinweisen zur Schwangerschaft

Im Unterschied zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Kindes- und Erwachsenenalter können in der Schwangerschaft gefürchtete „teratogene Nebenwirkungen“ nicht unmittelbar identifiziert werden. Schäden werden erst Wochen oder Monate später im pränatalen Ultraschall oder nach Geburt des Kindes erkannt und sind dann nicht mehr umkehrbar. Dies macht die Spezifizierung eines potenziellen Risikos umso wichtiger und mahnt zu größter

13 Shepard TH: "Proof" of human teratogenicity. *Teratology* 1994; 50: 97-98.

Zur Bewertung einer Kausalitätshypothese haben sich in der Medizin und Epidemiologie die neun Kausalitätskriterien nach Bradford-Hill etabliert. Weitere Informationen dazu: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1898525/pdf/procrsmed00196-0010.pdf>

Umsicht und sprachlicher Sorgfalt bei Formulierungen von Hypothesen zu Arzneimittelrisiken.

Formulierungen von Warnhinweisen zur Schwangerschaft sollten den aktuellen Kenntnisstand differenziert wiedergeben. Seit 2008 wird dies explizit von der EMA (14) gefordert und seit 2014 auch von der FDA in den USA (15). Die Schwangerschaftshinweise zur Arzneimittelanwendung müssen so formuliert sein, dass der Umfang eines Risikos hinsichtlich Wahrscheinlichkeit des Auftretens und Ausprägung der Fehlentwicklung verständlich wird und eine vergleichende Risikobewertung ermöglicht – zwischen verschiedenen Therapieoptionen und gegenüber den Folgen eines Nichtbehandelns. Im Falle der Abwesenheit von Verdachtsmomenten muss der Umfang der vorliegenden Daten spezifiziert werden, um daraus den Evidenzgrad der Arzneimittelsicherheit abschätzen zu können.

Nicht hilfreich sind Formulierungen wie „es liegen keine kontrollierten Studien vor“ und „das Arzneimittel überwindet die Plazenta“, weil es zur Arzneimittelsicherheit bei Schwangeren kontrollierte Studien im Sinne einer Randomisierung praktisch nicht gibt und fast jedes Arzneimittel die Plazenta überwindet. Kategorische Hinweise auf potenzielle Embryotoxizität oder Teratogenität sind ebenfalls nicht hilfreich. Wichtig ist hingegen, die derzeit vorliegenden Studien mit der Anzahl exponierter Schwangerer bzw. betroffener Feten/Kinder und ihren (ggf. widersprüchlichen) Ergebnissen sowie kurz die Studienmethodik darzustellen. Selbstverständlich müssen diese Angaben regelmäßig aktualisiert werden.

Informationen zur Anwendung von Arzneimitteln in der Schwangerschaft werden in den folgenden drei Situationen benötigt:

- 1) Suche nach einer Therapieoption;
- 2) Risikoabschätzung nach bereits erfolgter Exposition;
- 3) ursächliche Rolle des Arzneimittels bei Feststellung einer Fehlbildung (oder anderer Schwangerschaftskomplikation).

Es ist schwierig, diese drei verschiedenen Perspektiven in den Produktinformationen durch vorformulierte Risikocharakterisierungen zu berücksichtigen. Hier müssen dann ggf. einschlägige Beratungsinstitutionen wie das Pharmakovigilanzzentrum für Embryonaltoxikologie an der Charité (www.embryotox.de) in Anspruch genommen werden, die den aktuellen Kenntnisstand zum Arzneimittel unter Berücksichtigung der individuellen Situation interpretieren.

14 EMA, Committee for Medicinal Products For Human Use (CHMP): Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-risk-assessment-medicinal-products-human-reproduction-lactation-data-labelling_en.pdf (letzter Zugriff: 20. Januar 2020). London, 24. Juli 2008.

15 FDA, Department of Health and Human Services: Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling. Final rule: <https://www.fda.gov/media/90279/download> (letzter Zugriff: 20. Januar 2020). Dezember 2014.

Fazit für die Praxis

Rote-Hand-Briefe bzw. Dear Doctor Letters sollten ebenso wie „Kontraindikationen“ und Empfehlungen für Verhütungsmaßnahmen auf jene Arzneimittel beschränkt werden, deren teratogene oder fetotoxische Effekte evident sind. Auch sollten Warnhinweise nicht zu unbegründeter Beunruhigung führen mit daraus folgenden irrationalen Entscheidungen bis hin zum Schwangerschaftsabbruch aufgrund einer Risikoüberschätzung. Andererseits kann eine

auf Risikoüberschätzung beruhende inadäquate oder unterlassene Therapie die Schwangere und ggf. auch das Ungeborene gefährden, im vorliegenden Fall z. B. durch Dehydratation, Elektrolytimbalancen etc. Nach heutiger Datenlage zur pränatalen Toxizität erscheint es gerechtfertigt, Ondansetron als Antiemetikum bei Schwangeren einzusetzen, wenn die etablierten Mittel der Wahl unzureichend wirken.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Fallbericht einer unter Brodalumab (Kyntheum®) aufgetretenen, passageren Rückenmarkserkrankung

Zusammenfassung

Wir berichten über einen Fall einer passageren Rückenmarkserkrankung unter Brodalumab.

Peter, H.-H.

Prange, H. W.

Zeschick, M.

Fall

Eine 64-jährige Patientin erhielt wegen einer Psoriasis vulgaris von März 2017 bis August 2018 im Rahmen einer Therapiestudie den monoklonalen IL-17-Antikörper Brodalumab (Kyntheum®) (210 mg alle 2 Wochen s.c.). Die letzte Brodalumab-Injektion erfolgte am 16.08.2018. Kurz danach traten akut Schwäche und Sensibilitätsstörungen auf – Schweregefühl rechts beim Beinhaltversuch, Pelzigkeit und Gefühl der Andersartigkeit des rechten Beins. Beim Laufen knickte das rechte Bein weg, zudem wurden passagere Missempfindungen rechts thorakal berichtet, sodass die Einweisung in die Stroke Unit des regionalen Krankenhauses erfolgte.

Nach Ausschluss eines Hirninfarktes und einer entzündlichen Hirnerkrankung wurde eine antiinflammatorische Therapie mit Methylprednisolon 1 g pro Tag, flankiert von Pantoprazol und Low-Dose-ASS begonnen. Darunter klangen die Beschwerden langsam ab. Eine ambulante Reha-Nachbehandlung wurde in die Wege geleitet.

Als Nebendiagnosen wurden gemeldet u. a. Hypothyreose bei Marine-Lenhart-Syndrom (M. Basedow mit gleichzeitigem autonomem Adenom), Hypercholesterinämie, Nikotinabusus und lumbaler Bandscheibenvorfall (LWK4/5 links). Weitere Befunde waren u. a. grenzwertiges LDL-Cholesterin (171 mg/dl), leichter Folsäuremangel (3,5 ng/ml), gering erhöhte ANA (1:160), ansonsten negatives ENA-Profil, Cardiolipin-AK und Lupusanti-koagulans negativ, ANCA, Aquaporin- und MOG-Autoantikörper negativ; Rheumafaktoren, Complement und Gerinnungsfaktoren waren normal. Bei der Immunfixation ergab sich der Nachweis eines quantitativ geringen IgG-Kappa-Paraproteins. Die Hepatitis B/C-, HIV- und Syphilis-Serologie war negativ.

Der Liquorbefund – Leukozyten < 1/µl, Erythrozyten < 100/µl, Laktat, Eiweiß und Glukose im Referenzbereich; keine Störung der Blut-Liquor-Schranke, identische oligoklonale IgG-Banden in Liquor und Blut (höchstwahrscheinlich das Paraprotein) – entsprachen am ehesten einer systemischen Immunreaktion.

In der CT-Untersuchung des Schädels wurden weder intrakranielle Blutungen noch eine Raumforderung, noch ischämische Areale identifiziert. Der MRT-Befund (Kopf und BWS) wurde als mit einer Multiple Sklerose vereinbar bewertet, wobei eine akute disseminierte demyelinisierende Enzephalomyelitis (ADEM) nahezu identische Veränderungen im MRT zeigen kann. Der Befund der magnetstimulierten Potenziale zur Untersuchung der peripher-motorischen Bahnen zum linken Musculus tibialis anterior war leicht pathologisch, zudem zeigten sich eine leichte, axonal-demyelinisierende, sensomotorische Polyneuropathie und ein Hinweis auf Wurzelirritation der LWK 4/5 links.

Die behandelnden Neurologen und Radiologen schlossen aufgrund der zerebralen Bildgebung und der kardiovaskulären Diagnostik einen frischen zerebrovaskulären Infarkt

aus. Die disseminierten, hyperintensiven Flair-/T2-Marklagerläsionen wurden am ehesten als mikroangiopathisch gewertet, die dem Balken nahe gelegenen Läsionen wurden einer möglichen chronisch-entzündlichen Genese zugeschrieben. Die vorliegende Klinik wird als gut vereinbar mit der MR-tomographisch nachweisbaren thorakalen Myelonläsion im Funiculus posterior in Höhe Th7 rechts bewertet, wobei nicht zwischen einer autoimmun-entzündlichen Genese und einer spinalen Ischämie differenziert werden konnte. Entsprechend wurde auch neben einer fünftägigen Methylprednison-Pulstherapie eine gefäßprotektive Behandlung mit ASS (100 mg/d) begonnen. Brodalumab als möglicher Auslöser der Beschwerden wurde abgesetzt. Eine MRT-Kontrolle der kraniospinalen Achse (Kopf, HWS, BWS) wurde in sechs Monaten empfohlen.

Arzneimittel

Brodalumab (Kyntheum®) ist ein rekombinanter, vollständig humaner, monoklonaler IgG2-Antikörper, der mit hoher Affinität an die IL17-Rezeptor A-Kette (IL17RA) bindet. Er blockiert die biologische Aktivität der proinflammatorischen Zytokine IL17A, IL17F, IL17A/F und IL25. Dies führt, ähnlich wie bei den beiden weiteren zugelassenen IL17-spezifischen monoklonalen Antikörpern (Secukinumab, Ixekizumab), zur Hemmung der bei Psoriasis auftretenden entzündlichen Reaktionen und damit auch der klinischen Symptome (Abbildung 1).

Literatur

- 1 Frieder J, Kivelevitch D, Menter A: Secukinumab: a review of the anti-IL-17A biologic for the treatment of psoriasis. *Ther Adv Chronic Dis* 2018; 9: 5-21.
- 2 LEO Pharma A/S: Fachinformation "Kyntheum® 210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: Juli 2017.

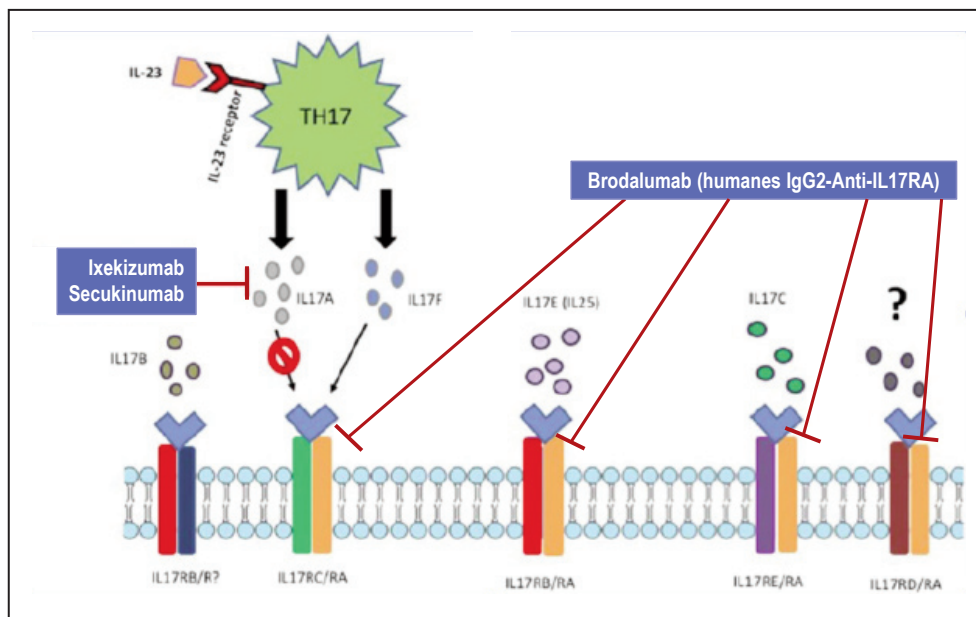


Abbildung 1: Übersicht über die Wirkungsweise der drei zugelassenen Anti-IL17A-Biologika zur Behandlung der Psoriasis und Psoriasis-Arthritis. Modifiziert nach (1).

Nach s.c. Gabe von 210 mg wird die maximale Serumkonzentration nach drei Tagen erreicht. Die Pharmakokinetik ändert sich bei Dosiserhöhung (nicht lineare Elimination). Die geschätzte Halbwertszeit beträgt 10,9 Tage. In der Induktionphase erfolgt die Injektion von 210 mg s.c. in Woche 0, 1, 2, anschließend in der Erhaltungphase alle zwei Wochen s.c. (2). Brodalumab wurde im Juli 2017 für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt, zugelassen und im September 2017 in Deutschland eingeführt.

Informationen zu Nebenwirkungen von Brodalumab

Häufige Nebenwirkungen unter der Therapie mit Brodalumab sind Infektionen (Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Pharyngitis, Harnwegsinfektionen, Bronchitis, Grippe und Tinea-Infektionen); zudem besteht ein erhöhtes Risiko für Candida-Infektionen der Haut und der Schleimhaut. In klinischen Studien wurden je ein schwerer Fall von Kryptokokken-Meningitis und einer Coccidioides-Infektion beobachtet. Weitere häufige Nebenwirkungen sind Neutropenie, Kopfschmerzen, Schmerzen im Oropharynx, Diarrhoe und Übelkeit sowie Ermüdung und Reaktionen an der Injektionsstelle. Des Weiteren kann Brodalumab eine Exazerbation einer bestehenden Morbus Crohn-Erkrankung verursachen. Gewarnt wird auch vor möglichen Suizidgedanken und Verhaltensänderungen (2-4).

In der Europäischen Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen (EudraVigilance, (5)) finden sich 1237 Verdachtsberichte zu Brodalumab (Stand: 11.11.2019). Darunter führen eindeutig die Verdachtsfälle zu Infektionen mit ca. 349 Meldungen, gefolgt von Allgemeinsymptomen und Injektionsreaktionen mit ca. 314, Hautsymptomen mit 276, muskuloskeletalen Beschwerden ca. 230, psychiatrischen Symptomen mit ca. 123 und neurologischen Beschwerden mit 118 Meldungen. Eine genauere Aufschlüsselung der letzteren zeigt Kopfschmerzen (36 Fälle), Schwindel (11 Fälle), Lethargie (8 Fälle), Schlaganfall (6 Fälle), Migräne und Geschmacksstörungen (je 5 Fälle), Bewusstseinsverlust (4 Fälle), Synkopen (3 Fälle) und Parästhesien als häufigste neurologische Nebenwirkungen. Eine akute Enzephalomyelitis wurde bisher nicht gemeldet.

Zudem fanden sich in einer Pubmed-Recherche keine Berichte einer Enzephalitis disseminata (ED/MS) unter Brodalumab.

Bewertung

Die beschriebene Symptomatik könnte vaskulär sein. So wurde sie auch anfangs von den meldenden Neurologen eingeschätzt. Immerhin sind vaskuläre Risikofaktoren vorhanden – nämlich Hypercholesterinämie und Nikotinabusus. Dass ein Paraprotein, besonders wenn es Kryoglobulin-Eigenschaften hätte (was nicht geprüft wurde), in dieser geringen Ausprägung einen vaskulären Risikofaktor darstellt, ist denkbar, allerdings verursachen Kryoglobuline fast immer periphere Neuropathien und fast nie zentral-neurologische Schäden. Dennoch wäre es sinnvoll, das Paraprotein im Verlauf zu kontrollieren.

Den meldenden Ärzten kann dahin gehend zugestimmt werden, dass wahrscheinlich eine „autoimmun-entzündliche Genese“ vorliegt. Das Krankheitsbild könnte einer ADEM zugeordnet werden. Obwohl sich die Patientin nicht im krankheitstypischen Alter befindet, die Symptomatik nicht sehr ausgeprägt und der Liquorbefund unauffällig war, ist das Geschehen dennoch mit einer ADEM vereinbar. Die Therapie mit Kortikosteroiden war erfolgreich, zumal die ADEM zumeist (wie auch das Guillain-Barre-Syndrom) eine relativ gute Prognose mit partieller oder spontaner Selbstheilung aufweist. Vaskuläre Prozesse hinterlassen hingegen in der Regel bleibende Defekte.

Da es sich offenbar um ein einmaliges Geschehen einer zervikalen Myelitis unter Brodalumab handelt, wurde auch die Möglichkeit des Auftretens einer Querschnittsmyelitis bei Psoriasis diskutiert. Grundsätzlich können systemische Autoimmunkrankheiten oder Infektionen solche Läsionen auslösen. Tatsächlich zeigt die Literatur, dass bei Psoriasis

3 Hashim PW, Chen T, Lebowitz MG, Marangell LB, Kirck LH: What lies beneath the face value of a BOX WARNING: A deeper look at brodalumab. *J Drugs Dermatol* 2018; 17: s29-s34.

4 Attia A, Abushouk AI, Ahmed H et al.: Safety and efficacy of brodalumab for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig* 2017; 37: 439-451.

5 Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen (EudraVigilance): Online-Zugriff auf Verdachtsfallmeldungen über Nebenwirkungen. <http://www.adrreports.eu/de/>. Letzter Zugriff: 25. September 2019.

Querschnittsmyelitiden auftreten können (6;7). Dabei spielen möglicherweise Einflüsse durch Biologikatherapien eine auslösende oder verstärkende Rolle, da je ein Fall unter Efalizumab (Raptiva®) (8) und Etanercept (Enbrel®) (9) beschrieben wurde. Hier käme nun noch ein Fall unter Brodalumab hinzu. Dass alle drei Substanzen unterschiedliche Wirkanriffe haben, irritiert vielleicht nur auf den ersten Blick: Efalizumab blockiert CD11a (Teil des Adhäsionsmoleküls LFA-1), Etanercept neutralisiert TNF-alpha und Brodalumab IL17. Da alle drei Substanzen wirksam in die immunpathologischen Prozesse der Psoriasis eingreifen, ist es durchaus denkbar, dass ihre pleomorphen Effekte auch ähnliche Nebenwirkungen verursachen können.

- 6 Rath JJ, Runday HK, Wirtz PW: Acute transverse myelitis in psoriatic arthritis. J Neurol 2010; 257: 457-458.
- 7 Kurz C, Wunderlich S, Spieler D et al.: Acute transverse myelitis and psoriasis-form dermatitis associated with Sjogren's syndrome: a case report. BMC Res Notes 2014; 7: 580.
- 8 Scheinfeld N: Efalizumab: a review of events reported during clinical trials and side effects. Expert Opin Drug Saf 2006; 5: 197-209.
- 9 Escalas J, Knöpfel N, Martin-Santiago A, Calles C: Acute transverse myelitis during treatment with etanercept for severe plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol 2014; 70: e17-18.

Fazit für die Praxis

Der Fallbericht zeigt, dass Biologika, die als immunmodulierende Arzneimittel zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen zum Einsatz kommen, eine auslösende oder verstärkende Rolle für neurologische Symptome bzw. Krankheitsbilder wie ADEM oder Querschnittsmyelitiden haben können. Das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis der Biologikatherapie bei Psoriasis wird durch solche seltenen

Ereignisse zwar nicht generell infrage gestellt, aber eine erhöhte Wachsamkeit für neurologische Nebenwirkungen ist angebracht.

Verdachtsfälle im Zusammenhang mit der Behandlung mit Biologika sollen der AkdÄ gemeldet werden (<http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/>).

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

Prof. Dr. med. Hans-Hartmut Peter, Freiburg
hans-hartmut.peter@uniklinik-freiburg.de

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

Martin Zeschick, Erlangen
Martin.Zeschick@uk-erlangen.de

Dieser Artikel wurde am 16. Dezember 2019 vorab online veröffentlicht.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

„Aus der UAW-Datenbank“: Rezidiv eines Morbus Crohn nach Behandlung einer atopischen Dermatitis mit Dupilumab

Nachdruck aus: Deutsches Ärzteblatt 2019; 116: A 1919-1920

Die atopische Dermatitis (Synonym: Neurodermitis) ist eine chronische oder chronisch-rezidivierende Hauterkrankung mit altersabhängig unterschiedlicher Morphologie und Lokalisation (1). Betroffene Patienten weisen oft ausgedehnte erythematöse Hautläsionen mit Krustenbildung, Schuppung, Exkoration und Lichenifikation auf. Der starke Juckreiz kann zu Schlafstörungen führen (2).

In den meisten Fällen manifestiert sich die atopische Dermatitis im Säuglings- und Kleinkindalter. Über die Hälfte der betroffenen Kinder sind bis zum Erwachsenenalter symptomfrei. Allerdings zeigen auch mindestens 30 % der als Kinder betroffenen Patienten im Erwachsenenalter zumindest zeitweilig Ekzeme (1). Etwa zwei bis zehn Prozent der Erwachsenen sind betroffen (3). Für die medikamentöse Behandlung der atopischen Dermatitis stehen zahlreiche Arzneimittel zur Verfügung. Je nach Schweregrad der Erkrankung werden äußerliche und/oder systemisch wirksame Therapien empfohlen. Bei persistierenden, schwer ausgeprägten Ekzemen werden neben Basistherapien und topischen Therapiemaßnahmen auch systemisch wirkende immunmodulierende Arzneimittel empfohlen (1).

Seit 2017 ist der monoklonale Antikörper Dupilumab zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen zugelassen, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt. Er blockiert die Signalwege von IL-4 und IL-13, welche eine wichtige Rolle bei der atopischen Dermatitis spielen. Es wird eine Anfangsdosis mit 600 mg subkutan empfohlen, gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen (4).

Literatur

- 1 Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG): Leitlinie Neurodermitis (atopisches Ekzem; atopische Dermatitis): <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-027.html> (letzter Zugriff: 21. Mai 2019). AWMF-Registernummer: 013-027. Stand: März 2015.
- 2 Moreno AS, McPhee R, Arruda LK, Howell MD: Targeting the T Helper 2 Inflammatory Axis in Atopic Dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 171: 71-80.
- 3 Frampton JE, Blair HA: Dupilumab: A review in moderate-to-severe atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2018; 19: 617-624.
- 4 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Fachinformation „Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze“. Stand: August 2019.

Der AkdÄ wurde der Fall einer 53-jährigen Patientin gemeldet, die vor etwa 30 Jahren einen Schub eines Morbus Crohn mit Befall von Rektum/Coecum bis ins terminale Ileum erlitten hatte. Seither war sie – soweit bekannt ohne Therapie – beschwerdefrei. Vor etwa zehn Jahren war zuletzt eine Koloskopie erfolgt, die neben postentzündlichen Veränderungen einen diskreten Befall von Ileum und Anus zeigte. Bei fehlenden klinischen Beschwerden wurde keine Behandlungsindikation gesehen. Ferner war die Patientin an einer schweren atopischen Dermatitis erkrankt. Nach erfolgloser topischer Glukokortikosteroid-Therapie, UV-Behandlung und systemischer Behandlung mit Ciclosporin wurde sie im Rahmen einer Studie mit Dupilumab (300 mg s.c. pro Woche) behandelt. Diese Dosierung ist höher als die aktuell zugelassene (4). Nach einem Dreivierteljahr der Behandlung traten abdominale Beschwerden wie Völlegefühl, Obstipation, Durchfälle und Erbrechen auf. Im Verlauf kam es zur Ausscheidung von Stuhlpartikeln im Urin und zur Entzündung der Harnblase. Die diagnostische Abklärung erbrachte eine langstreckige Ileitis terminalis mit enterovesikaler und ileoilealer Fistelbildung. Die Patientin wurde zunächst mit topischen und systemischen Glukokortikosteroiden sowie

mit Azathioprin behandelt. Letzteres wurde wegen Erbrechen und Anstieg der Leberwerte abgesetzt. Im Verlauf wurde sie mit Ustekinumab 90 mg alle acht Wochen behandelt. Dupilumab wurde beendet. Eine chirurgische Revision war zunächst wegen der hochgradig entzündlichen Darmsituation abgelehnt worden. Etwa ein Jahr nach Beginn der neuerlichen Beschwerden erfolgten bei Exazerbation mit Abszess und Sepsis eine Ileozökalresektion (60 cm Ileum) und eine Blasendachübernähung. Inzwischen hat sich der Zustand der Patientin in Bezug auf den M. Crohn unter Fortführung von Ustekinumab stabilisiert. Der Zustand der Haut hingegen hat sich verschlechtert.

In der Europäischen Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen finden sich weitere Fallberichte von Morbus Crohn im Zusammenhang mit Dupilumab. Publierte Fallberichte einer entzündlichen Darmerkrankung im Zusammenhang mit Dupilumab liegen nach unserer Kenntnis nicht vor.

Der Pathomechanismus lässt sich möglicherweise durch eine Verschiebung der immunologischen Balance durch Dupilumab erklären: Die atopische Dermatitis ist eine entzündliche Hauterkrankung mit gestörter Th(T-Helfer-Zellen)2/Th22-Immunität. Sie zeichnet sich durch eine verstärkte Expression von Th2-Zytokinen aus, einschließlich IL-4 und IL-13 (2;5). Die proinflammatorische Genese beim Morbus Crohn ist dagegen vorrangig durch IL-17-produzierende Th17-Zellen und Th1-Zellen verursacht (6;7). Dupilumab bindet an die Alpha-Untereinheit des IL-4-Rezeptors und inhibiert darüber IL-4 und IL-13 gesteuerte Signalwege (2–5). IL-4 und IL-13 führen über ihre Bindung zur Aktivierung einer Signaltransduktionskaskade und tragen unter anderem zur Th2-Differenzierung bei. IL-4 stimuliert B-Zellen direkt zur IgE-Produktion. In der atopischen Dermatitis moduliert IL-4 u. a. auch direkt die epidermale Barriere und inhibiert die Bildung antimikrobieller Peptide. (8). IL-4 (und im Umkehrschluss auch das Fehlen von IL-4) hat einen maßgeblichen Einfluss auf die T-Zell-Differenzierung: IL-4 kann die Differenzierung von Th17-Zellen inhibieren (9). Patienten mit Psoriasis, einer vom immunologischen Muster dem M. Crohn nahestehenden Th1/Th17-gewichteten Erkrankung, zeigten nach Gabe von IL-4 eine maßgebliche Verbesserung der Symptomatik (10). Umgekehrt könnte ein Mangel an IL-4 zu einer Exazerbation eines M. Crohn führen (9). Zwar zeigen Untersuchungen, dass die IL-4-Rezeptor-alpha-Blockade durch Dupilumab zu erhöhten IL-4- und IL-13-Spiegeln im Serum führt (3). Allerdings ist durch die Blockade des IL-4-Rezeptors der Weg der Signaltransduktion mutmaßlich eingeschränkt. Daher muss von einer kompensatorischen Hochregulation von IL-4 und IL-13 ohne wesentlichen biologischen Effekt ausgegangen werden.

Zusammenfassung und Empfehlung der AkdÄ

Im dargestellten Fallbericht hat eine Patientin ein schweres Rezidiv eines Morbus Crohn im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Dupilumab erlitten. Zu beachten ist, dass die damals im Rahmen einer Studie verabreichte Dosierung (300 mg/Woche) höher ist als die jetzt zugelassene (Anfangsdosis 600 mg, gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen) (4). Die pathophysiologischen Überlegungen zum kausalen Zusammenhang zwischen Morbus Crohn und Dupilumab könnten jedoch auch für die bei atopischer Dermatitis zugelassene niedrigere Dosierung gelten.

5 Gooderham MJ, Hong HC, Eshtiaghi P, Papp KA: Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: S28-S36.

6 Lee SH, Kwon JE, Cho ML: Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intest Res* 2018; 16: 26-42.

7 Kamali AN, Noorbakhsh SM, Hamedifar H et al.: A role for Th1-like Th17 cells in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune disorders. *Mol Immunol* 2019; 105: 107-115.

8 Sastre J, Davila I: Dupilumab: A new paradigm for the treatment of allergic diseases. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2018; 28: 139-150.

9 Ebrahimi Daryani N, Saghazadeh A, Moossavi S et al.: Interleukin-4 and interleukin-10 gene polymorphisms in patients with inflammatory bowel disease. *Immunol Invest* 2017; 46: 714-729.

10 Ghoreschi K, Thomas P, Breit S et al.: Interleukin-4 therapy of psoriasis induces Th2 responses and improves human autoimmune disease. *Nat Med* 2003; 9: 40-46.

Dupilumab scheint in immunologische Prozesse einzugreifen, die für Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) relevant sind. Die Unterdrückung der Th2-Achse führt zu einer Verschiebung der zellulären Immunität hin zur Th1-Antwort. Insbesondere bei Patienten mit zusätzlichen Erkrankungen mit Th1-Dominanz wie z. B. entzündlichen Darmerkrankungen, aber möglicherweise auch Psoriasis vulgaris, Multipler Sklerose und rheumatoider Arthritis, sollte Dupilumab daher nur unter sehr sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

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

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin
info@akdae.de

Nebenwirkungen aktuell

Interaktion von Sertralin mit Pomelo (Zitrusfrucht)

Der Fall	Berichtet werden Unwohlsein, Schlaflosigkeit und Unruhe bei einer 41-jährigen Patientin, die wegen depressiver Verstimmung 25 mg Sertralin eingenommen hat und am Einnahmetag $\frac{1}{4}$ Pomelo verzehrt hatte. Zuvor wurden 50 mg Sertralin problemlos vertragen und wenige Tage später konnte sie 25 mg wieder einnehmen ohne dass die Beschwerden erneut auftraten.
Bewertung	Sertralin wird über CYP3A4, CYP2C19 und CYP2B6 metabolisiert. Da Inhaltsstoffe der Grapefruit – wie Naringenin und Naringin – das Cytochrom-P450-Isoenzym CYP3A4 irreversibel hemmen und dadurch die Bioverfügbarkeit einer Vielzahl von anderen Arzneistoffen erhöhen, wird die gleichzeitige Einnahme nicht empfohlen. Weniger bekannt ist, dass Pomelo (eine Kreuzung aus Pampelmuse und Grapefruit) ebenfalls CYP3A4 hemmen kann, obgleich im dargestellten Fall aufgrund der niedrigen Sertralin-Dosis und der unspezifischen Symptomatik unklar bleibt, ob tatsächlich eine klinisch relevante Wechselwirkung vorliegt.
Fazit	Bei Einnahme von Sertralin oder anderen Arzneimitteln, die primär über CYP3A4 metabolisiert werden, wie u. a. Amiodaron, Ciclosporin, Colchicin, Guanfacin, Midazolam, Nitrendipin, Quetiapin, Simvastatin und Verapamil sollte auf den Verzehr von Grapefruit und Pomelo in Form von Früchten, Saft und anderen Zubereitungen verzichtet werden.

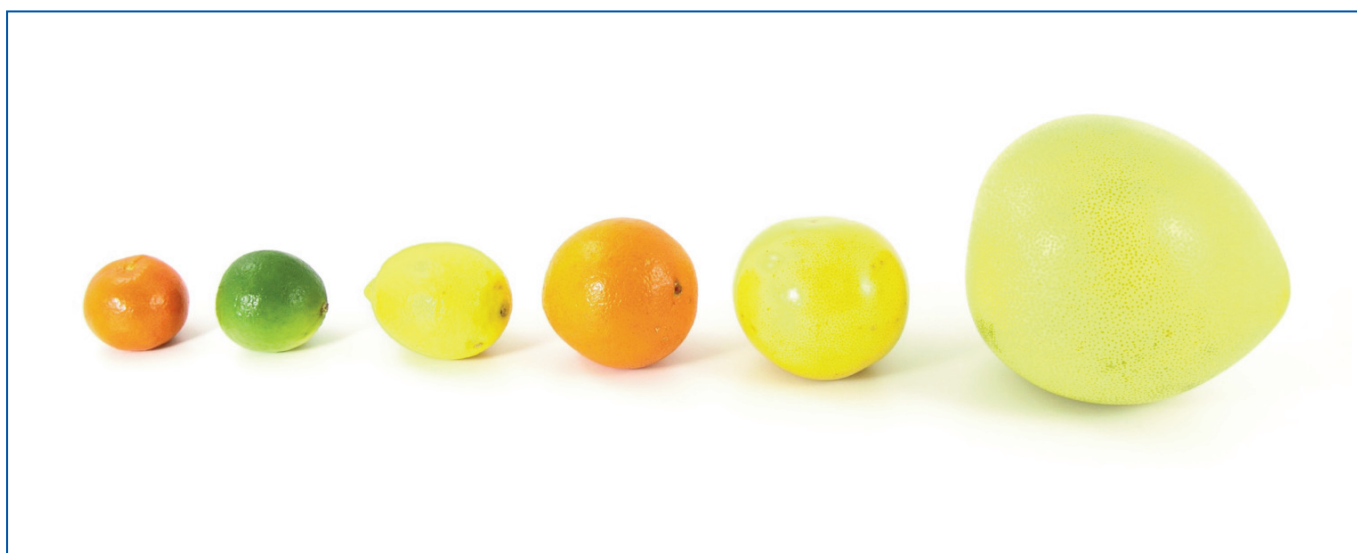


Abbildung 1: Zitrusfrüchte

(Quelle: <https://pixabay.com/de/photos/obst-lebensmittel-zitrusfr%C3%BCchte-2071/>)

Neuer Informationsservice der AkdÄ

Die Fach- und Gebrauchsinformationen von Arzneimitteln werden aufgrund regelmäßiger Überprüfung der Sicherheit häufig geändert: So können z. B. neue Nebenwirkungen aufgenommen werden, die erst nach der Markteinführung aufgetreten sind bzw. Warnhinweise ergänzt werden, die sich erst aus der Anwendung in der Routineversorgung ergeben haben.

Für die Sicherheit von Arzneimitteln in der EU ist der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zuständig. Zu den Aufgaben des PRAC gehören u. a. die Erkennung, Bewertung, Minimierung und Kommunikation des Risikos von Nebenwirkungen unter Berücksichtigung der therapeutischen Wirkung eines Arzneimittels sowie die Konzeption und Bewertung von Sicherheitsstudien nach der Zulassung.

In monatlichen Sitzungen diskutiert der PRAC unter anderem Risikosignale, aus denen sich häufig Änderungen des Wortlauts in der Produktinformation einzelner Arzneimittel ergeben. Nur bei dringenden Sicherheitsrisiken erfolgt eine direkte Information der Ärzteschaft, z. B. durch einen Rote-Hand-Brief. In den meisten Fällen werden die Änderungen jedoch nicht explizit kommuniziert. Zwar werden diese Empfehlungen auf der Internetseite der EMA veröffentlicht. Dies ist allerdings nicht allgemein bekannt, oder die entsprechenden Dokumente sind schwer zu finden.

Die AkdÄ hat sich deswegen dazu entschieden, im Rahmen des Newsletters „Drug Safety Mail“ auf solche Änderungen hinzuweisen. Den Newsletter können Sie kostenfrei unter <https://www.akdae.de/Service/Newsletter/index.php> abonnieren.

Zusätzlich werden wir ab sofort die Änderungen der Fachinformation von Arzneimitteln in einer Tabelle in AVP zusammenfassen. Den ersten Teil finden Sie ab der folgenden Seite. In alphabetischer Reihenfolge der betroffenen Wirkstoffe können die geänderten Abschnitte in der Fachinformation nachvollzogen bzw. auf das Originaldokument des PRAC zugegriffen werden.

- **Newsletter-Archiv „Drug Safety Mail“**

Alle bisher publizierten Ausgaben von Drug Safety Mail.

- **Anmeldung Newsletter „Drug Safety Mail“**

Kostenfreie Registrierung für die AkdÄ-Newsletter.

- **Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW)**

Hier können Sie über unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Medikationsfehler (auch Verdachtsfälle) an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) gemäß der Berufsordnung für Ärzte berichten.

<https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac>

Änderung des Wortlauts von Fach- und Gebrauchsinformationen – Empfehlungen des PRAC

Folgende Änderungen des Wortlauts in der Produktinformation folgender Arzneimittel wurden vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im Zeitraum Juni 2019 – März 2020 empfohlen:

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Bekannt gewordenes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)	Stand, Quelle
Abirateron	4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen	Wechselwirkung mit Sulfonylharnstoffen, die zu Hypoglykämien führt	Januar 2020 https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-13-16-january-2020_de.pdf
Golimumab	4.8 Nebenwirkungen	Verschlechterung von Symptomen der Dermatomyositis (Häufigkeit nicht bekannt)	Januar 2020 https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-13-16-january-2020_de.pdf
Durvalumab (Imfinzi®)	4.2 Dosierung, Art der Anwendung 4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Myasthenia gravis (selten); ggf. Dosisanpassung oder permanentes Absetzen erforderlich	Oktober 2019 https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-recommendations-signals-update-product-information-adopted-prac-meeting-30-september-3-october_de.pdf
Ibrutinib	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Zerebrovaskulärer Vorfall, transitorische ischämische Attacke, ischämischer Schlaganfall (Häufigkeit: gelegentlich)	September 2019 https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-2-5-september-2019_de.pdf
Ibuprofen	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)	September 2019 https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-2-5-september-2019_de.pdf
Lithium	4.8 Nebenwirkungen	Lichenoide Arzneimittelreaktion (Häufigkeit nicht bekannt)	Oktober 2019 https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-recommendations-signals-update-product-information-adopted-prac-meeting-30-september-3-october_de.pdf
Nivolumab	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Hämophagozytische Lymphohistiozytose (Häufigkeit nicht bekannt) unter Nivolumab-Monotherapie sowie in Kombination mit Ipilimumab	März 2020 https://www.ema.europa.eu/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-9-12-march-2020_en.pdf
Parenterale Eisenpräparate (Eisensucrose, Eisencarboxymaltose, Eisen-Isomaltosid, Eisendextran, Eisen-Natrium-Gluconat)	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Kounis-Syndrom (akute allergische Koronararterienspasmen, die zu einem Myokardinfarkt führen können; Häufigkeit nicht bekannt)	Oktober 2019 https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-28-31-october-2019_de.pdf
Parenterale Ernährungsprodukte, die Aminosäuren und/oder Lipide mit oder ohne Zugabe von Vitaminen und/oder Spurenelementen enthalten	4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung 4.4 Warnhinweise u. a.	Unerwünschte Ereignisse bei Neugeborenen durch Verabreichung von Lösungen, die nicht ausreichend vor Lichtexposition geschützt wurden	Juli 2019 https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-8-11-july-2019-prac_de.pdf

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Bekannt gewordenes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)	Stand, Quelle
Rivaroxaban	4.4 Warnhinweise	Vorzeitige Beendigung der GALILEO-Studie bei Patienten nach TAVI	Juni 2019 https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-11-14-june-2019-prac_de.pdf
SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin, Empagliflozin, Ertugliflozin sowie Kombinationen)	4.4 Warnhinweise	Diabetische Ketoazidose: Überwachung der Ketonkörperkonzentration (vorzugsweise im Blut) bei Patienten, die sich einer Operation unterziehen oder akut schwer erkrankt sind	September 2019 https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-2-5-september-2019_de.pdf
Teriflunomid	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Psoriasis	September 2019 https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-2-5-september-2019_de.pdf

Wir studieren Medizin – und Pharma studiert mit?

Zusammenfassung

Die Auseinandersetzung mit Interessenkonflikten ist in verschiedenen Bereichen der Medizin gängige Praxis. Wie sieht es damit aber in der Lehre an medizinischen Fakultäten aus? Auskunft darüber gibt eine Studie der gemeinsamen AG Interessenkonflikte der Bundesvertretung der Medizinstudierenden in Deutschland und Universities Allied for Essential Medicines aus dem Jahr 2019, über die im Folgenden berichtet wird.

Gepp, S.
Friedmann, Z.

Medizinstudierende haben regelmäßig Kontakt zur pharmazeutischen Industrie, wobei die Interaktionen im Laufe des Studiums tendenziell sogar zunehmen. Eine Umfrage von Lieb et al. an acht deutschen Medizinischen Fakultäten ergab bereits 2014, dass 88 % der Studierenden entweder ein Geschenk der Industrie erhalten oder eine gesponserte Veranstaltung besucht hatten (Abbildung 1). Geschenke sind beispielsweise Kugelschreiber, Stethoskope oder Kongressstipendien (1).

Literatur

- 1 Lieb K, Koch C: Medical students' attitudes to and contact with the pharmaceutical industry: a survey at eight German university hospitals. Dtsch Arztebl Int 2013; 110: 584-590.
- 2 Wehrmeyer S, Berres I, Elmer C et al.: Nur jeder vierte Arzt legt Zahlungen offen, die er von Pharmafirmen erhält: <https://correctiv.org/aktuelles/eurosfuer-aerzte/2017/07/14/nur-jeder-vierte-arzt-legt-zahlungen-offen-die-er-von-pharmafirmen-erhaelt> (letzter Zugriff: 3. März 2020). CORRECTIV – Recherchen für die Gesellschaft, 14. Juli 2017.

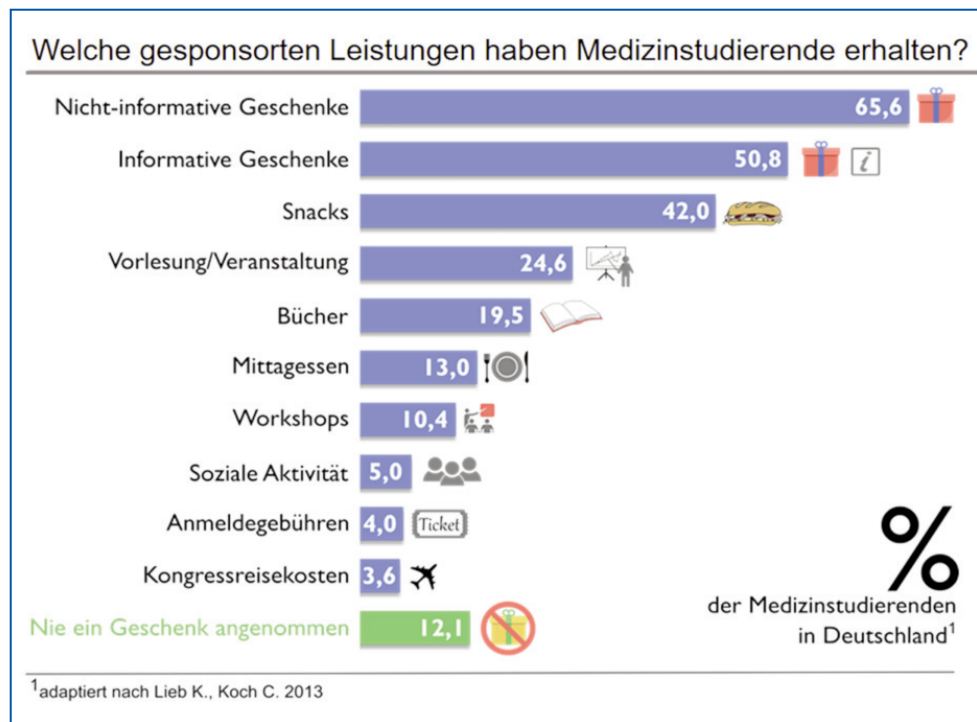


Abbildung 1: Gesponserte Leistungen bei Medizinstudenten (adaptiert nach (1))¹

Wenn der Kontakt mit der Pharmaindustrie während des Studiums quasi unumgänglich ist: Welche Maßnahmen werden derzeit von den medizinischen Fakultäten ergriffen, um die Studierenden vor unzulässiger Einflussnahme zu schützen und eine unvoreingenommene Lehrqualität zu gewährleisten?

Im Lernprozess, wie mit solchen Interaktionen umgegangen wird, haben Dozierende an medizinischen Einrichtungen eine entscheidende Vorbildfunktion. Wie viele Lehrende Beziehungen zur Industrie unterhalten, ist für die Öffentlichkeit aber nicht bekannt. Jedoch legen die zahlreichen Kooperationen zwischen Universitäten und der Industrie sowie eine ausführliche Recherche von CORRECTIV nahe (2), dass Dozierende oft eng mit pharmazeutischen Firmen in Kontakt stehen. Die Kontakte von Fakultätsmitgliedern zur Industrie

¹Für die Erstellung der Abbildung 1 danken wir Herrn Leonard Hess.

Dieser Artikel wurde leicht abgewandelt aus dem Bericht der AG Interessenkonflikte für MEZIS (www.mezis.de) erstellt.

Für weitere Informationen und die gesamte Studie: www.interessenkonflikte.com.

sind vielseitig und beinhalten beispielsweise Beratungsbeziehungen oder auch Stiftungsprofessuren. Das Einwerben von Drittmitteln ist häufig ein wichtiges Kriterium für die Besetzung von Stellen an den Universitäten. Verschiedene internationale Studien zeigten bereits, dass diese Beziehungen die akademischen und publizistischen Interessen sowie die Inhalte beeinflussen können, die ProfessorInnen an Medizinstudierende weitergeben (3;4). Während die Offenlegung von Interessenkonflikten heute auf Fachkonferenzen und bei der Publikation wissenschaftlicher Forschungsergebnisse üblich oder sogar verpflichtend ist, wurde bisher versäumt, dies auch auf die Lehre zu übertragen. Ein geregelter und transparenter Umgang mit Interessenkonflikten gegenüber Studierenden existiert in Deutschland nicht.

Studierende werden durch ihre Universitäten zudem unzureichend oder gar nicht auf den Kontakt mit der Industrie vorbereitet. In einer Studie gaben 90 % der befragten Studierenden in Deutschland an, dass der Umgang mit und ein angemessenes Verhalten gegenüber Arzneimittelwerbung in ihren Vorlesungen nie angesprochen wurde (5). Dabei zeigen Studien, dass Lehre über pharmazeutische Werbung sowie restriktive Regelungen von Interessenkonflikten auf der Ebene der medizinischen Fakultät wirken. Sie erhöhen nachweislich die kritische Reflexion der Studierenden gegenüber Marketingpraktiken in der Lernumgebung und haben Einfluss auf die spätere ärztliche Verschreibungspraxis (6-9).

Was kann man also tun, um diese Situation zu ändern?

Zunächst einmal muss das Thema auf die Tagesordnung der Fakultäten gesetzt werden. Wie das funktionieren kann, haben bereits Initiativen aus den USA und Frankreich gezeigt:

■ USA

Bereits seit 2007 setzen sich Studierende in den USA für klare Richtlinien zu Interessenkonflikten an ihren Fakultäten ein. Die American Medical Students Association (AMSA) befragt in regelmäßigen Abständen Universitäten, ob und welche Richtlinien zu Interessenkonflikten an ihren medizinischen Fakultäten bestehen. Alle vorhandenen Regelungen werden schließlich transparent bezüglich ihres Geltungsbereiches bewertet und in ein Ranking überführt (<https://www.amsa.org/scorecard/>). Seit der ersten Veröffentlichung wurde das Ranking bereits zehn Mal überarbeitet und aktualisiert. Es hatte eine große Resonanz in den amerikanischen Medien und hat einen großen Einfluss darauf, wie Interessenkonflikte an medizinischen Fakultäten in den USA sowohl in der Öffentlichkeit als auch an den Fakultäten wahrgenommen und behandelt werden. Seitdem haben die Universitäten begonnen, zahlreiche Richtlinien zu verabschieden und durchzusetzen. Das Ranking ist öffentlich zugänglich und unterstützt medizinische Fakultäten darin, klare Richtlinien in Kraft zu setzen.

■ Frankreich

In Frankreich veröffentlichte eine Gruppe Studierender im Januar 2017 eine Studie, die die Interessenkonflikt-Regelungen und Lehrpläne medizinischer Fakultäten analysierte und bewertete (10). Auch in Frankreich regelte nahezu keine medizinische Fakultät Interessenkonflikte. Dieses Ergebnis sowie eine hohe mediale Aufmerksamkeit führten dazu, dass die französischen Medizinischen und Zahnmedizinischen Fakultäten im November desselben Jahres eine landesweit geltende Charta einführten, die viele Forderungen der Studierenden aufgreift.

- 3 Ehringhaus SH, Weissman JS, Sears JL et al.: Responses of medical schools to institutional conflicts of interest. *JAMA* 2008; 299: 665-671.
- 4 Cho MK, Shohara R, Schissel A, Rennie D: Policies on faculty conflicts of interest at US universities. *JAMA* 2000; 284: 2203-2208.
- 5 Jahnke K et al.: German medical students' exposure and attitudes toward pharmaceutical promotion: a cross-sectional survey. *GMS Z Med Ausbild* 2008; 31 (3): Doc32.
- 6 Kao AC, Braddock C, 3rd, Clay M et al.: Effect of educational interventions and medical school policies on medical students' attitudes toward pharmaceutical marketing practices: a multi-institutional study. *Acad Med* 2011; 86: 1454-1462.
- 7 Larkin I, Ang D, Avorn J, Kesselheim AS: Restrictions on pharmaceutical detailing reduced off-label prescribing of antidepressants and antipsychotics in children. *Health Aff (Millwood)* 2014; 33: 1014-1023.
- 8 King M, Essick C, Bearman P, Ross JS: Medical school gift restriction policies and physician prescribing of newly marketed psychotropic medications: difference-in-differences analysis. *BMJ* 2013; 346: f264.
- 9 Epstein AJ, Busch SH, Busch AB et al.: Does exposure to conflict of interest policies in psychiatry residency affect antidepressant prescribing? *Med Care* 2013; 51: 199-203.
- 10 Scheffer P, Guy-Coichard C, Outh-Gauer D et al.: Conflict of interest policies at french medical schools: starting from the bottom. *PLoS One* 2017; 12: e0168258.

Diese Beispiele haben uns inspiriert, ein ähnliches Projekt in Deutschland durchzuführen: Angelehnt an die Bewertungskriterien der französischen und amerikanischen Studierenden haben wir ein eigenes Punktesystem zur Bewertung der medizinischen Fakultäten erstellt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Kriterien zur Bewertung von Interessenkonflikten der medizinischen Fakultäten in Deutschland

1.	Geschenke von Industrieunternehmen
2.	Mahlzeiten und Verpflegung durch Industrieunternehmen
3.	Beratungsverhältnisse
4.	Industrie-finanzierte Referententätigkeiten zu werbenden Zwecken
5.	Industrieunternehmen und CME Veranstaltungen
6.	Teilnahme an Industrie-geförderten Werbeveranstaltungen
7.	Stipendien und Auszeichnungen von Industrieunternehmen
8.	Ghostwriting und Ehrenautorenschaften
9.	Vertreter von Industrieunternehmen
10.	Offenlegung von Interessenkonflikten
11.	Lehre zu Interessenkonflikten
12.	Geltungsbereich der Richtlinien
13.	Durchsetzung der Richtlinien

Anschließend haben wir die Dekanate aller medizinischen Fakultäten kontaktiert und bezüglich ihrer Regelungen und Lehrinhalten zu Interessenkonflikten befragt. Außerdem wurden die Websites aller 38 deutschen medizinischen Fakultäten nach standardisierten Stichworten durchsucht, um öffentlich einsehbare Regelungen und Lehrinhalte zu identifizieren. Die initiale Kontaktaufnahme geschah postalisch, nachfolgend befragten wir die Dekanate, von denen wir keine Antwort erhalten hatten, zwei Mal per E-Mail. Vertreter der Dekanate erhielten in einer weiteren E-Mail die Gelegenheit, unsere webbasierten Ergebnisse zu bestätigen, zu korrigieren oder zu kommentieren. Nachfolgend haben wir auf der Grundlage unserer Ergebnisse und des von uns angepassten Punktesystems ein Ranking der medizinischen Fakultäten erstellt. Unsere Studie haben wir als Preprint auf biorxiv veröffentlicht: <https://doi.org/10.1101/809723>.

An den deutschen medizinischen Fakultäten werden nur sehr wenige Maßnahmen zur Regelung von Interessenkonflikten ergriffen und das Thema wird auch in den Lehrplänen weitgehend vernachlässigt. Nur 16 der 38 deutschen medizinischen Fakultäten haben auf unsere Anfragen geantwortet, davon konnten zwei Regelungen vorweisen, die unsere Einschlusskriterien erfüllten: Die Charité in Berlin erzielte insgesamt 4 von 26 möglichen Punkten, die TU Dresden erzielte 12 von 26 Punkten. Keine der beiden Fakultäten adressierte alle Kategorien unserer Bewertungskriterien, die sich in den internationalen Vorläuferstudien zur Einschätzung der Qualität von Interessenkonflikttrichtlinien bewährt hatten. So beinhalteten sie beispielsweise nicht die Offenlegung von Interessenkonflikten gegenüber Studierenden. Zudem wurden von keiner Fakultät auf unsere Nachfrage Lehrangebote zum Thema Interessenkonflikte zurückgemeldet.

Aber den Status quo aufzuzeigen und einen Handlungsbedarf durch unsere Studie zu belegen, ist nicht das einzige Ziel unserer Arbeit:

Im Oktober 2019 haben wir eine Konferenz für und mit Studierenden aus ganz Deutschland veranstaltet. Neben der intensiven Auseinandersetzung mit Interessenkonflikten haben wir ein Netzwerk aus Studierenden gegründet, die sich sowohl national als auch lokal an ihren Universitäten für den professionellen Umgang mit Interessenkonflikten einsetzen.

Dafür haben wir drei zentrale Forderungen formuliert:

1. ein erweitertes fächerübergreifendes Lehrangebot zu Interessenkonflikten in der Medizin;
2. eine konsequente Offenlegung von Interessenkonflikten von Dozierenden gegenüber Studierenden;
3. einen regulierten Rahmen für den Kontakt mit der Industrie auch für Studierende.

Viele Lösungsansätze aus Deutschland und Europa geben uns hier Hoffnung für die Zukunft: In Frankreich wurde mit einer nationalen Aufforderung an alle Fakultäten auf die Studie reagiert. In den USA konnten bei jeder Wiederholung des AMSA-Rankings Verbesserungen an den Universitäten nachgewiesen werden.

Und auch in Deutschland gibt es einige Universitäten, die mit gutem Beispiel voran gehen: So hat zum Beispiel die Fakultät in Mainz einen speziellen Lehrplan zum Umgang mit der pharmazeutischen Industrie erarbeitet. Hier durchlaufen alle Studierenden ein Curriculum, das für Interessenkonflikte sensibilisiert und auf den professionellen Umgang mit der Industrie vorbereitet. Die wissenschaftliche Evaluierung der Lehre zeigt, dass Studierende danach mehr Wissen, eine kritischere Einstellung und in simulierten Situationen mehr Professionalität im Umgang mit Industrieinteraktion haben.

Seit Beginn unseres Projekts im Jahr 2017 arbeiten wir daran, enge Kontakte zu anderen Gruppen aufzubauen, die sich mit diesem Thema beschäftigen. So standen wir zum Beispiel im Austausch mit verschiedenen Organisationen wie Transparency International und MEZIS („Mein Essen zahl ich selbst“). Von Anfang an war es uns wichtig, auch andere Studierende in unsere Arbeit mit einzubeziehen. So haben wir zum Beispiel einen Workshop entwickelt, den wir sehr erfolgreich mit Studierenden nicht nur aus Deutschland, sondern aus ganz Europa durchgeführt haben. Außerdem haben wir mit der European Medical Students Association (EMSA) und der International Medical Students' Association (IFMSA) zusammengearbeitet. Die EMSA hat im Mai 2019 ein Positionspapier zum Umgang mit Interessenkonflikten veröffentlicht, die IFMSA folgte mit einem Positionspapier im August 2019.

Fazit

An deutschen medizinischen Fakultäten werden nur sehr wenige Maßnahmen zur Regelung von Interessenkonflikten ergriffen und das Thema wird auch in den Lehrplänen weitgehend vernachlässigt. Dabei gibt es bereits zahlreiche motivierte Akteure und Lösungsansätze. Jetzt müssen diese auch an den medizinischen Fakultäten umgesetzt werden, damit eine standardisierte Offenlegung von Interessenkonflikten und ein transparenter Umgang mit diesen 2020 auch in Deutschland zur Regel ohne Ausnahme wird.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

Sophie Gepp, Berlin

Zoe Friedmann, Berlin
interessenkonflikte@gmail.com

AG Interessenkonflikte
der Bundesvertretung
der Medizinstudierenden
und Universities Allied
for Essential Medicines

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Anwendung von Cytotec® (Misoprostol) in der Geburtshilfe

Ein aktueller Rote Hand-Brief (1) warnt mit Hinweis auf Anwendungsfehler und schwerwiegende Nebenwirkungen vor der Verwendung von Cytotec® in der Geburtshilfe. Die geburtshilflichen Fachgesellschaften haben ebenfalls zur Anwendung von Cytotec® Stellung bezogen (2;3). Auch verschiedene Medienberichte (z. B. SZ, RNZ, ARD) haben sich in den vergangenen Wochen dem Thema gewidmet.

Cytotec® enthält als wirksamen Bestandteil 200 µg Misoprostol, einen synthetisch hergestellten Abkömmling des natürlich vorkommenden Gewebehormons Prostaglandin E1. Cytotec® wurde für die Vorbeugung medikamentenbedingter Magenschleimhautschädigungen und die Behandlung von Magen-Darm-Ulzera zugelassen. Allerdings hat sich der Wirkstoff Misoprostol in den vergangenen 20 Jahren weltweit auch in der Geburtshilfe zur Reifung des Gebärmutterhalses bzw. zur Geburtseinleitung bewährt. Hierfür wird eine deutlich geringere Dosis von 25–50 µg oral oder vaginal verabreicht. Bei Beachtung der richtigen Indikationsstellung einschließlich Einschränkungen und Kontraindikationen und einer korrekten Dosierung hat sich dieses Vorgehen in zahlreichen Studien sowie in einem Cochrane Review (4) randomisierter Studien als wirksam und sicher erwiesen. In bestimmten Aspekten bietet Misoprostol sogar Vorteile gegenüber anderen zur Geburtseinleitung zugelassenen Prostaglandin-E2-Präparaten (Dinoproston) und Oxytocin. Im Gegensatz zu den zugelassenen Prostaglandin-E2-Präparaten hat Misoprostol keine bronchokonstriktorische Wirkung und kann daher bei Patientinnen mit Asthma eingesetzt werden. Bei der Weheneinleitung zeichnet sich Misoprostol auch durch den Vorteil der oralen Anwendbarkeit aus, was das Infektionsrisiko (insbesondere bei Blasensprung) gegenüber vaginalen Prostaglandin-Präparaten senkt und die Akzeptanz bei der Schwangeren erhöht. Ein oral anwendbares Misoprostol ist in der Bundesrepublik Deutschland für diese Indikation derzeit nicht zugelassen.

Im Einklang mit zahlreichen anderen internationalen Leitlinien wird die derzeit in der Erstellung befindliche S2k-Leitlinie zur Geburtseinleitung der deutschen, schweizerischen und österreichischen geburtshilflichen Fachgesellschaften eine Empfehlung für Misoprostol aussprechen.

Prostaglandine können bei Überdosierung bzw. bei zu häufiger Anwendung zu einem Wehensturm mit der Folge einer fetalen Asphyxie mit schwerwiegenden Schäden führen. Nach vorangegangener Kaiserschnittentbindung oder anderen Uterusoperationen in der Vorgeschichte steigt das Risiko für eine Uterusruptur durch Prostaglandin-Anwendung signifikant. Dies muss generell bei der Verwendung von wehenauslösenden Wirkstoffen beachtet werden und beschränkt sich nicht auf den Off-Label-Use von Cytotec® 200 Mikrogramm.

Grundsätzlich ist der Off-Label-Use eines Arzneimittels dann akzeptabel, wenn der betreffende Wirkstoff aufgrund der wissenschaftlichen Datenlage ausreichend gut untersucht ist, kein anderes Präparat mit diesem Wirkstoff für dieselbe Indikation zugelassen ist und wenn das betreffende Arzneimittel Vorteile (für Mutter und Kind) gegenüber anderen zu-

Literatur

- 1 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Cytotec® (Misoprostol): Risiken im Zusammenhang mit einer Anwendung zur Geburtseinleitung außerhalb der Zulassung („off-label-use“): <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2020/20200316.pdf> (letzter Zugriff: 6. April 2020). Rote-Hand-Brief vom 16. März 2020.
- 2 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG): Stellungnahme zur Berichterstattung über Cytotec®: <https://www.dggg.de/leitlinien-stellungnahmen/stellungnahmen/stellungnahme-zur-berichterstattung-ueber-cytotec-1167/> (letzter Zugriff: 6. April 2020). Berlin, Februar 2020.
- 3 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG): Rote-Hand-Brief zu Cytotec® ist konsequent und richtig: <https://www.dggg.de/presse-news/pressemitteilun-gen/mitteilung/rote-hand-brief-zu-cytotec-r-ist-konsequent-und-richtig-1191/> (letzter Zugriff: 6. April 2020). Pressemitteilung der DGGG; Berlin, März 2020.
- 4 Alfrevic Z, Aflaifel N, Weeks A: Oral misoprostol for induction of labour. Cochrane Data-base Syst Rev 2014; 6: CD001338.

Hinweis: Das Präparat Angusta® (Misoprostol 25 µg Tbl.) ist in einigen skandinavischen Ländern und in Frankreich für die Geburtseinleitung zugelassen.

gelassenen Wirkstoffen besitzt. Die Ärzte müssen ihre Patientinnen über den Off-Label-Use aufklären und die ausreichende und umfassende Aufklärung dokumentieren.

Die Cytotec® unter der Geburt zugeschriebenen schwerwiegenden Risiken sind nicht produktspezifisch, sondern betreffen Misoprostol bzw. Prostaglandin-Wehenmittel generell. Allerdings ist bei Cytotec® aufgrund des gastroenterologischen Einsatzbereichs der wirksame Bestandteil mit 200 µg pro Tablette zu hoch für die in der Geburtshilfe zu verwendende Dosis von 25–50 µg. Das Risiko für eine Überdosierung durch unsachgemäße „Stückelung“ ist in gynäkologisch-geburtsmedizinischen Fachkreisen als bekannt vorauszusetzen. Üblicherweise wird Cytotec® in der Klinikapotheke fachgerecht in Darreichungsformen mit geringerer Dosierung geteilt. Dies ist ein (in vielen Ländern) seit Jahren etabliertes Vorgehen. Bis zur Zulassung eines Misoprostol-Arzneimittels mit geeigneter Dosis (25–50 µg) für die Geburtsmedizin ist es wichtig, Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Anwendung von Cytotec® (Misoprostol) in der Geburtshilfe auf die korrekte Dosierung bei Verwendung von Cytotec® hinzuweisen, die ausschließlich in den Händen eines Facharztes für Frauenheilkunde und Geburtshilfe liegen sollte.

Die unbedingt zu beachtenden wirkstoffspezifischen Indikationseinschränkungen und Vorsichtsmaßnahmen gelten unabhängig vom Zulassungsstatus für alle Misoprostol- bzw. Prostaglandin-Präparate in der Geburtshilfe.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin
info@akdae.de

Diese Stellungnahme wurde am 7. April 2020 online auf www.akdae.de veröffentlicht.

Keine generelle abendliche Einnahme von Antihypertensiva!

Ein Kommentar zum Beitrag „Sollen alle Blutdrucktabletten vor dem Schlafengehen eingenommen werden?“ von M. Zieschang, AVP 2020; 47: 6-8

Wie in der aktuellen Ausgabe von Arzneiverordnung in der Praxis wird seit einiger Zeit über sogenannte chronotherapeutische Studien aus Spanien (MAPEC 2010, HYGIA 2019) zur Behandlung der Hypertonie (1-3) in medizinischen Journalen berichtet. Die Publikationen werden in Laien- und Fachkreisen diskutiert und haben teilweise zur Verwirrung geführt.

Die Behandlungsempfehlung aus diesen Studien, dass alle Antihypertensiva einschließlich einer Kombinationstherapie verschiedener Substanzen generell abends eingenommen werden sollten, unabhängig von ihrer Gruppenzugehörigkeit und ohne Berücksichtigung des nächtlichen Blutdruckes, kann nicht unkommentiert bleiben. Im Folgenden soll zu diesen Publikationen Stellung genommen werden.

Die Studiendesigns sind in mehrfacher Hinsicht fragwürdig. In HYGIA (2019) werden unbehandelte (43 %) und behandelte Hypertoniker (insgesamt N = 19.084) mit einem initialen Tagesmittelwert von 136/81 mmHg und einem Nachtmittelwert von 123/70 mmHg in der Langzeitmessung über 48 Stunden (!) beschrieben. Im Studienverlauf sollte die Hälfte der Patienten mit diesen Ausgangswerten anschließend alle Antihypertensiva entweder nur abends oder nur morgens einnehmen. Wenn man berücksichtigt, dass die Normgrenze für den Tagesmittelwert und das Einschlusskriterium für die Teilnahme an HYGIA bei 135/85 mmHg liegt, kann es sich bei den unbehandelten Patienten nur um Menschen mit einem hochnormalen Blutdruck oder einer nur milden Hypertonie (Grad 1) handeln. Bei den behandelten Hypertonikern muss der Blutdruck wiederum sehr scharf eingestellt sein. Eine Differenzierung der beiden Kollektive wird nicht präsentiert. Bei diesen (niedrigen) Tagesmittelwerten zu Beginn der Studie verwundert der berichtete hohe Anteil (49 %) von Patienten mit unzureichender Nachtabenkung (Non-Dipping) nicht, wenn das übliche Kriterium einer Nachtabenkung von > 10 % zugrunde gelegt wird. Je niedriger der Tagesblutdruck, umso geringer auch die Nachtabenkung. Streng genommen gilt diese Kalkulation des Dipping-Status zur Charakterisierung der Hypertonieform und des Risikos nur für nicht behandelte Hypertoniker, denn eine deutliche Senkung bzw. Normalisierung eines erhöhten Blutdruckes am Tage mit einer üblicherweise morgendlichen Dosierung wird automatisch die Tag-Nacht-Differenz vermindern.

Auf der anderen Seite ist eine überschießende Nachtabenkung des Blutdruckes (Over-Dipping oder Extreme-Dipping) in epidemiologischen Untersuchungen gut beschrieben und ist mit einem erhöhten Ischämierisiko bei Patienten mit KHK (4) und insbesondere im höheren Alter (5;6) verbunden. Stumme zerebrale Ischämien und retinale Perfusionsstörungen können als Folge eines Extreme-Dippings (> 20 %) bzw. einer zu starken Blutdrucksenkung in der Nacht auftreten (7;8). In HYGIA wird diese Dipping-Form gar nicht beschrieben.

Middeke, M.

Lemmer, B.

Kreutz, R.

Schrader, J.

Literatur

- 1 Hermida R, Ayala D, Mojon A, Fernandez J: Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: Results of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2010; 27: 1629-1651.
- 2 Hermida RC: Sleep-time ambulatory blood pressure as a prognostic marker of vascular and other risks and therapeutic target for prevention by hypertension chronotherapy: Rationale and design of the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J* 2019; ehz754.
- 3 Hermida RC, Crespo J, Dominguez-Sardina M et al.: Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J* 2019; ehz754.
- 4 Pierdomenico D, Bucci A, Costantini F et al.: Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1627-1634.
- 5 Suzuki Y, Kuwajima I, Aono T et al.: Prognostic value of nighttime blood pressure in the elderly: a prospective study of 24-hour blood pressure. *Hypertens Res* 2000; 23: 323-330.
- 6 Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Coccina F et al.: Circadian blood pressure changes and cardiovascular risk in elderly-treated hypertensive patients. *Hypertens Res* 2016; 39: 805-811.
- 7 Kario K, Matsuo T et al.: Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. *Hypertension* 1996; 27: 130-135.
- 8 Pillunat KR, Spoerl E, Jasper C et al.: Nocturnal blood pressure in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2015; 93: e621-626.

Unter morgendlicher oder abendlicher Therapie im Parallelgruppenvergleich lag in HYGIA der Anteil der Non-Dipper bei morgendlicher Gabe bei 50 % und bei abendlicher Gabe bei 37 %. Somit stellt sich die Frage, inwieweit bei diesen Kollektiven überhaupt eine Aussage über ein Non-Dipping-Verhalten für die Prognose von Bedeutung ist.

Zahlreiche chronopharmakologische Studien mit verschiedenen Antihypertensiva sind bereits in den 1990er Jahren im Cross-over-Vergleich morgens vs. abends durchgeführt worden und dies sowohl bei Dippern als auch bei Non-Dippern (9). Hieraus konnten wichtige Erkenntnisse zur unterschiedlichen Wirkung verschiedener Substanzgruppen in Abhängigkeit der tageszeitlichen Dosierung gewonnen werden. So führte insbesondere die abendliche Gabe von Kalziumantagonisten bei Non-Dippern zu einer Normalisierung der Nachtabenkung, und sie waren in dieser Hinsicht anderen Substanzen überlegen. Es konnte gezeigt werden, dass verschiedene Gruppen von Antihypertensiva, wenn sie separat (als Monotherapie) untersucht wurden, unterschiedlich bei Dippern bzw. Non-Dippern am Tag oder in der Nacht wirken können. Leider liegen solche vergleichenden Cross-over-Studien zu Kombinationstherapien mit verschiedenen Antihypertensiva nicht vor. Nichtsdestotrotz empfehlen die spanischen Autoren aufgrund ihrer Studienergebnisse, dass alle Antihypertensiva auch in Kombination nur abends verordnet werden sollten. Sie begründen dies mit den HYGIA-Ergebnissen, die im Mittel weniger Nebenwirkungen bei abendlicher Gabe gegenüber der morgendlichen Einnahme und ein reduziertes kardiovaskuläres Risiko zeigten.

Diese Empfehlung negiert völlig die eindeutigen Risiken einer verstärkten nächtlichen Druckabsenkung, die bei einzelnen Hochdruckpatienten insbesondere unter Kombinationstherapien auftreten können. Dies gilt insbesondere für Hypertoniker mit einer überschießenden Nachtabenkung (Over-Dipper).

Die Ergebnisse von HYGIA und deren potenzielle Relevanz für die klinische Praxis müssen vor dem Hintergrund folgender schwerwiegender Defizite der Studie sehr kritisch betrachtet werden:

- Es erfolgte keine Differenzierung zwischen unbehandelten und behandelten Patienten.
- Der Schweregrad der Hypertonie ist nicht bekannt.
- Der ungewöhnlich hohe Anteil von Non-Dippern erklärt sich zum Teil aus der fragwürdigen Kalkulation anhand einer 48-Stunden-Messung.
- Die Anwendbarkeit und Umsetzung einer 48-Stunden-Messung im allgemeinärztlichen Kontext der Primärversorgung in der HYGIA-Studie ist sehr fragwürdig.
- Es erfolgte keine differenzierte Behandlung nach Dipping-Status.
- Es erfolgte keine getrennte Auswertung der unbehandelten und behandelten Patienten.
- Die 1:1-Randomisierung ohne entsprechende Angabe stringenter Kriterien im Studienprotokoll ist fragwürdig (2).
- Es fehlt die Beschreibung der Endpunktevaluation im offenen Studiendesign.

Die HYGIA-Studie und die zuvor publizierte MAPEC-Studie werden inzwischen von internationalen Experten sehr kritisch bewertet. Fragwürdig ist auch das Publikationsverhalten der spanischen Autoren und der entsprechenden Zeitschriften. Die Studien wurden in verschiedenen Variationen nach ähnlichem Muster publiziert. Während in MAPEC (2010)

9 Lemmer B: Chronobiology and chronopharmacology of hypertension: importance of timing of dosing. In: White WB (Hrsg.): Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics. 2. Aufl. Totowa, NJ: Humana Press; 2007: 410-435.

empfohlen wurde, bei antihypertensiver Kombinationstherapie mindestens eine Substanz abends zu dosieren, wird in HYGIA (2019) nun empfohlen, alle Antihypertensiva einschließlich der Kombinationstherapie abends zu dosieren. Die Studien entbehren der wissenschaftlichen Begründung dieses Vorgehens und können nicht als Empfehlung für eine generelle abendliche Einnahme aller Antihypertensiva für alle Patienten akzeptiert werden. Dieses Vorgehen ist offensichtlich unsinnig und gefährdet viele Patienten u. a. durch (stumme) nächtliche Ischämien. Wenn man die Studien tatsächlich ernst nehmen würde, brauchen wir auch keine ambulante Langzeitmessung mehr über 24 Stunden (bzw. 48 Stunden!) zur individuellen Beurteilung der circadianen Rhythmik und der individuellen Nachtabsenkung. Die Absurdität ist offensichtlich. Die unkritische Propagierung dieses Vorgehens in den Laienmedien und sogar in einigen medizinischen Zeitschriften hat viele Patienten und Ärzte verunsichert und führt in der Praxis zu erheblichen Problemen.

Ein entscheidender Vorteil der Langzeitblutdruckmessung ist die Möglichkeit einer Anpassung an das individuelle Blutdruckprofil des jeweiligen Patienten. Eine generelle Empfehlung einer Gabe der Antihypertensiva zu einer vorbestimmten Uhrzeit beraubt die Langzeitmessung einer ihrer größten Stärken, nämlich der personalisierten Dosierung. Einer abendlichen Gabe von Antihypertensiva muss immer eine Langzeitmessung vorausgehen, um eine zu starke nächtliche Blutdrucksenkung und therapiebedingte nächtliche Ischämien zu verhindern. Auf der anderen Seite kann der Nachweis einer prognostisch ungünstigen nächtlichen Hypertonie eine zusätzliche abendliche Einnahme von Antihypertensiva indizieren (10).

10 Middeke M: Antihypertensive Chronotherapie: Beachtung der „inneren Uhr“. Dtsch Arztebl 2017; 114(45): Perspektiven der Kardiologie 2/2017: 26-28.

Prof. Dr. med. Martin Middeke, München
Martin.Middeke@gmx.de

Prof. em. Dr. med. Dr. h. c. Björn Lemmer, Frankfurt

Prof. Dr. med. Reinhold Kreutz, Berlin

Prof. Dr. med. Joachim Schrader, Cloppenburg

Antwort des Autors

Uns erreichten zwei Lesebriefe zu unserem Artikel über die abendliche Einnahme von Antihypertensiva, wovon wir einen in Auszügen abdrucken (1). Zu Recht werden in der Zeitschrift ebenso wie im Artikel vom *arznei-telegramm* (2) Unstimmigkeiten in der Publikation von Hermida et al. (3) kritisiert. Wir hatten den Autor angeschrieben und um Klärung gebeten. Nach seiner Antwort nahmen die meisten Patienten in der Abendgruppe ihre Medikation ausschließlich am Abend ein, aber wohl nicht alle. Diejenigen, die wirklich alle Arzneimittel zur Nacht eingenommen haben, schnitten besonders gut ab. Genaue nachprüfbare Zahlen zu diesen beiden Gruppen wurden aber leider nicht zur Verfügung gestellt.

Die generelle Überlegenheit der von Prof. Middeke favorisierten individualisierten Therapie ist unseres Erachtens nicht durch Studien belegt. Allerdings glauben auch wir daran, dass insbesondere bei therapieresistenter Therapie mit vielen Medikamenten eine alleinige abendliche Gabe nicht möglich sein wird. Allerdings muss man die große Zahl behandelter Patienten in der Studie von Hermida et al. sehen, die schon ein gewichtiges Argument darstellt. Insofern bleiben wir bei unserer Meinung, dass dies eine spannende Studie ist, die noch keine generelle Änderung der Handlungsempfehlungen rechtfertigt, und sind gespannt, ob diese Ergebnisse in weiteren Studien (4) bestätigt werden können.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Zieschang, M.

Literatur

- 1 Middeke M, Lemmer B, Kreutz R, Schrader J: Keine generelle abendliche Einnahme von Antihypertensiva! Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2020; 47: 93-95.
- 2 Hochdruckmittel: Einnahme zur Nacht besser als am Morgen? *arznei-telegramm* 2019; 50: 34-36.
- 3 Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M et al.: Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J* 2019; Epub ahead of print: ehz754.
- 4 Treatment in morning versus evening study: <http://www.isrctn.com/ISRCTN18157641>. Letzter Zugriff: 23. Januar 2020.

AkdÄ-Fortbildungstag „Rationale und sichere Arzneimitteltherapie“

Wir berichten über den AkdÄ-Fortbildungstag zum Thema „Rationale und sichere Arzneimitteltherapie“.

Am geschichtsträchtigen 9. November – 30 Jahre nach dem Fall der Berliner Mauer – fand der diesjährige AkdÄ-Fortbildungstag statt zum Thema „Rationale und sichere Arzneimitteltherapie“ im Hörsaal des Kaiserin-Friedrich-Hauses in Berlin.

Die für die Teilnehmer kostenfreie Veranstaltung richtete sich an klinisch tätige Ärzte und war mit 6 Fortbildungspunkten anerkannt. Das umfassende Programm bot ein breites thematisches Spektrum an: Am Vormittag ging es um unabhängige Arzneimittelinformationen (Vortrag Prof. W.-D. Ludwig), rationale Antibiotikatherapie (Vortrag Prof. W. V. Kern) und Umgang mit Multimedikation (Vortrag Prof. D. Grandt). Der Nachmittag begann mit einem Vortrag zum Thema „Pharmakovigilanz“ (Frau PD Dr. M. Pitzer). Danach gaben Mitglieder der AkdÄ ein kurzes Update über das jeweilige Fachgebiet: „Was gibt es Neues?“ in der Onkologie (PD Dr. S. Fetscher), Diabetologie (Dr. A. Klinge) und Depressionstherapie (Prof. T. Bschor). Unter aktuellen medizinischen Gesichtspunkten wurde dabei der neueste Stand der Forschung vorgestellt und zugleich hinsichtlich seiner Bedeutung für die Praxis diskutiert.

Moderiert wurde der Fortbildungstag vom Vorstandsmitglied der AkdÄ Prof. W.-B. Niebling.

Die Vorträge stehen Ihnen auf der Internetseite der AkdÄ zur Verfügung:
<https://www.akdae.de/Fortbildung/Vortraege/index.html>

Unabhängige Arzneimittelinformationen

Im 200. Geburtsjahr des bedeutenden deutschen Schriftstellers Theodor Fontane eröffnete der Vorsitzende der AkdÄ Prof. Wolf-Dieter Ludwig seinen Vortrag frei nach einem Zitat von ihm: „...das ist ein zu weites Feld.“ und stellte einführend die im Jahr 2018 neu zugelassenen Arzneimittel vor, von denen viele als Orphan-Arzneimittel zugelassen wurden – häufig im Rahmen von beschleunigten Verfahren. Prof. Ludwig wies allerdings darauf hin, dass nur einige wenige eine tatsächliche Innovation darstellen, da sie weder einen ungedeckten medizinischen Bedarf decken, noch einen therapeutischen Zusatznutzen im Vergleich zu bereits eingeführten Arzneimitteln haben, z. B. durch bessere Wirkung, weniger Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität der Patienten. Um echte Innovationen zu erkennen, benötigen Ärzte unabhängige Arzneimittelinformationen beispielsweise aus klinischen Studien, Leitlinien und Fortbildungsveranstaltungen. Prof. Ludwig stellte diese drei Informationsquellen unter dem besonderen Aspekt der Transparenz und der Interessenkonflikte vor. Weiterhin wurden der Informationszugewinn in Deutschland durch die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V sowie die Ergebnisse der bereits abgeschlossenen Verfahren dargestellt. Prof. Ludwig begrüßte explizit die geplante Implementierung der Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses zur frühen Nutzenbewertung in die Praxisverwaltungssysteme der Vertragsärzte. Zum Abschluss des Vortrags wurde das breite Informationsportfolio der AkdÄ vorgestellt, das Ärzten zur Verfügung gestellt wird, um eine rationale und sichere Arzneimitteltherapie zu unterstützen.

Rationale Antibiotikatherapie

Prof. Winfried V. Kern hatte zu Beginn gute Nachrichten und zeigte die Trends in der Antibiotikaverordnung: Im ambulanten und im stationären Bereich gingen 2018 die Verordnungen von oralen Cephalosporinen und Fluorchinolonen, die als Mittel der Reserve gelten, im Vergleich zum Vorjahr deutlich zurück. Diese Trends könnten helfen, die Ausbreitung gefürchteter Resistenzen einzugrenzen. Zudem wies der Experte darauf hin, dass insbesondere Fluorchinolone für banale Infektionen wie Sinusitis und unkomplizierte Harnwegsinfekte nicht nur nicht empfohlen sind, sondern auch schwerwiegende Nebenwirkungen wie z. B. Achillessehnenrupturen bedingen können und dadurch dauerhafte Schäden hervorrufen. Prof. Kern stellte zudem vier neu zugelassene Antibiotika vor und gab eine kurze Bewertung der Wirkstoffe ab. Auf die Frage aus dem Publikum zu einer Penicillin-Allergie, die in der Praxis häufig die Verordnung von Reserveantibiotika bedingt, gab es eine klare Antwort: Eine „echte“ Penicillin-Allergie sei sehr selten und deswegen soll eine solche anamnestische Angabe vom Patienten bzw. Eintragung im Allergiepass immer kritisch hinterfragt werden. Im Regelfall handele es sich dabei um nicht schwerwiegende Nebenwirkungen wie z. B. Urtikaria nach Penicillin-Einnahme, die keine Kontraindikation für eine Penicillin-Gabe darstellten.

Umgang mit Multimedikation

Prof. Kai Daniel Grandt griff das Thema der medikamentösen Therapie bei Älteren auf und begann seinen Vortrag mit den unterschiedlichen Facetten der Multimorbidität, die in dieser Patientenpopulation vorkommen und häufig zu einem problematischen „Medikamenten-Mix“ führen. Zwar sind vermeidbare Risiken der Arzneimitteltherapie gut bekannt, allerdings werden aus Sicht des Referenten noch längst nicht alle Patienten ausreichend vor Medikationsfehlern geschützt. Ein großes Risiko stellt die Polypharmazie – die Einnahme von mehr als fünf verschiedenen Arzneimitteln zugleich – dar, die laut einer Analyse der Barmer Ersatzkasse jeden fünften Bundesbürger betrifft. Patienten nehmen häufig sogar 10 bis 15 verschiedene Arzneimittel gleichzeitig ein. Zum Umgang mit Multimedikation fand Prof. Grandt daher deutliche Worte: Bei 90 % der Patienten finden sich Arzneimittel wieder, die abgesetzt werden können. Ein konsequentes „Deprescribing“ bei Multimedikation unter Beachtung der sogenannten STOPP-Regeln ist ein erster Schritt, um die Polypharmazie zu optimieren und die Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) zu erhöhen. Weiterhin sollen insbesondere Arzneimittelkombinationen geprüft werden. Welche Arzneimittel typischerweise die meisten Probleme bereiten, stellte der Experte anhand von zu vermeidenden Arzneimittelkombinationen vor. Abschließend erklärte Prof. Grandt, dass die Verbesserung der AMTS und der Patientensicherheit häufig an der inadäquaten Risikowahrnehmung von Ärzten und Patienten sowie am sorglosen Umgang mit der Verordnung bzw. Einnahme von Arzneimitteln scheitert. Hierzu forderte er – am Beispiel der Einführung der Anschnallpflicht im Auto – die Vermittlung eines angemessenen Verständnisses für die Risiken der Arzneimitteltherapie.

Pharmakovigilanz

Frau PD Dr. Martina Pitzer stellte interessante Fälle zu Nebenwirkungen und Medikationsfehlern vor, die der AkdÄ im Rahmen des Spontanmeldesystems berichtet wurden, u. a. zu Methylphenidat und zum neuen Herpes-zoster-Impfstoff. Zu Beginn gab sie eine kurze Einführung zur Definition und zum Ziel von Pharmakovigilanz. Sie stellte die offenen Fragen zur Sicherheit von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen bei Marktzulassung dar, die erst im „Radar“ des Spontanmeldesystems für Nebenwirkungen identifiziert werden können. Dazu gehören die seltenen und sehr seltenen Nebenwirkungen, die Langzeitsicherheit von Arzneimitteln und Spätfolgen, die Sicherheit in speziellen Patientengruppen wie Kinder, Schwangere und Ältere sowie die Wechselwirkungen und Probleme bei der Anwendung der Arzneimittel im Alltag. Frau PD Dr. Pitzer zeigte zudem, wie Nebenwirkungsmeldungen an die AkdÄ aufgearbeitet werden und welche Maßnahmen sich aus solchen Meldungen ergeben können. Vorgestellt wurde auch der Leitfaden der AkdÄ „Nebenwirkungen melden“, der in kompakter Form Antworten auf die wichtigsten Fragen zum Melden von Nebenwirkungen gibt. In diesem wird unter anderem dargestellt, welche Nebenwirkungen Ärzte melden sollten und was dabei hinsichtlich des Datenschutzes und der ärztlichen Schweigepflicht beachtet werden muss.

Der Leitfaden „Nebenwirkungen melden“ ist verfügbar unter:
[https:// www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/UAW/index.html](https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/UAW/index.html)

Update Onkologie

PD Dr. Sebastian Fetscher vermittelte mit seinem Vortrag eine neue Sicht auf das Bronchialkarzinom. Er führte aus, dass es vor 20 Jahren noch die grobe Einteilung in „Kleinzeller“ bzw. „Nichtkleinzeller“ bei dieser sehr häufigen Krebserkrankung gegeben habe, diese jedoch heute nicht mehr ausreiche, um die einzelnen Krankheitsentitäten zu beschreiben, die sich aus der molekularen Typisierung der Bronchialkrebszellen ergeben. PD Dr. Fetscher berichtete, dass das klinische Bild der Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) immer differenzierter wird, weil auch die Molekulargenetik der Krebszellen detaillierter unterschieden wird und eine therapeutische Relevanz erlangt. Die personalisierte Behandlung nach Biomarker-Status erzielt immer bessere Therapieergebnisse und verbessert dadurch die Prognose der Patienten mit NSCLC: Innerhalb von 20 Jahren wurde dadurch das Überleben beim metastasierten NSCLC deutlich verlängert. Damit schlage sich ein echter wissenschaftlicher Fortschritt in beginnenden klinischen Fortschritt nieder. Allerdings sei ein metastasiertes NSCLC immer noch nicht heilbar, sodass die „targeted therapy“ bisher nur eine Verbesserung der palliativen Therapie darstelle. Der Experte wies darauf hin, dass die übliche palliativmedizinische Betreuung möglicherweise wirksamer und kosteneffektiver als die Therapie mit neuen Medikamenten sei. Zudem bergen die neuen Medikamente auch eine erhebliche Toxizität und das Risiko für zahlreiche immunvermittelte Nebenwirkungen, die unberechenbar und zudem potenziell letal sind.

Update Diabetologie

Dr. Andreas Klinge begann seinen Vortrag mit der Darstellung der rationalen Therapieziele bei Diabetes mellitus, die sich primär nach den HbA_{1c}-Zielwerten richten mit dem Ziel, durch Blutzuckersenkung mikro- und makrovaskuläre Endorganschäden zu vermeiden.

Der aktuell anzustrebende HbA_{1c}-Zielkorridor beträgt 6,5–8,5 %. Dr. Klinge wies allerdings darauf hin, dass der HbA_{1c}-Wert bei gesunden Personen um etwa 0,1 Prozentpunkte pro Lebensdekade zunimmt und zudem auch bei Eisenmangelanämie erhöht ist. Dies solle bei der Diagnosestellung von Diabetes mellitus aber auch bei der Behandlung berücksichtigt werden. Die derzeit gültige Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Diabetes mellitus empfiehlt sogar HbA_{1c}-Zielwerte von 6,5–7,5 % und den Beginn einer medikamentösen Therapie mit Metformin, wenn Diät und Bewegung nicht ausreichen. Wenn nach drei bis sechs Monaten das individuelle HbA_{1c}-Ziel nicht erreicht wurde, soll Insulin allein oder eine Zweifachkombination zur Anwendung kommen, nach weiteren drei bis sechs Monaten werden die intensivierte Insulintherapie und Kombitherapieformen empfohlen. Dr. Klinge wies darauf hin, dass die NVL derzeit aktualisiert wird. Weiterhin zeigte er auf, dass Sulfonylharnstoffe zusätzlich zu Metformin verwendet werden können, weil sie wirksam mikrovaskuläre Komplikationen reduzieren und eine gute kardiovaskuläre Sicherheit aufweisen. Bei manifester kardiovaskulärer Erkrankung sollen allerdings frühzeitig SGLT-2-Inhibitoren wie Empagliflozin bzw. GLP-1-Analoga wie Liraglutid eingesetzt werden.

Update Depressionstherapie

Prof. Tom Bschor stellte in seinem Vortrag Neuigkeiten in der Pharmakotherapie der Depression dar, als eine der drei Säulen der psychiatrischen Therapie solcher Erkrankungen. Zu Beginn zeigte der Experte die Verordnungen für Antidepressiva in Deutschland, deren Volumen (in definierten Tagesdosen, DDD) sich in den letzten 15 Jahren nahezu verfünffacht hat. Nach der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Unipolare Depression sollten Antidepressiva nicht generell zur Erstbehandlung bei leichten depressiven Episoden eingesetzt werden, sondern allenfalls unter besonders kritischer Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses. Bei mittelgradigen bzw. schweren Symptomen stehen diverse Wirkstoffklassen bereits seit Jahren zur Verfügung, z. B. trizyklische Antidepressiva, MAO-Hemmer, SSRI und SNRI. Diese Vielfalt macht die Auswahl eines Arzneimittels für die Behandlung der Depression umso schwieriger – insbesondere weil häufig direkte Vergleiche zwischen den einzelnen Wirkstoffen fehlen. Prof. Bschor stellte deswegen ein aktuelles systematisches Review mit Netzwerkanalyse vor, das die Wirksamkeit und Patientenakzeptanz von 21 Antidepressiva zur Behandlung der schweren Depression analysierte. Weiterhin ging er auf die drei Phasen der Depressionsbehandlung – Akuttherapie, Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe – ein und gab klare Empfehlungen zum Vorgehen bei Non-Response auf Antidepressiva, das u. a. Absetzen, Kontrolle des Blutspiegels, Aufdosierung, Substanzwechsel, Kombinationstherapien und Augmentation mit Lithium oder atypischen Neuroleptika beinhaltet.

Weitere Informationen zu Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ finden Sie unter:
<https://www.akdae.de/Fortbildung/Kalender/index.html>

Der nächste Fortbildungstag der AkdÄ findet im Januar 2021 statt.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin
info@akdae.de

Dieser Artikel wurde am 3. Januar 2020 vorab online veröffentlicht.

Leitfaden „Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern“ – neue Auflage erschienen

In der 3., überarbeiteten Auflage des Leitfadens werden die neuen Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zum Einsatz der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) Dabigatran (Pradaxa®), Apixaban (Eliquis®), Edoxaban (Lixiana®) und Rivaroxaban (Xarelto®) bei nicht valvulärem Vorhofflimmern (nv-VHF) vorgestellt, die Ärztinnen und Ärzte mit evidenzbasierten und praxisnahen Informationen bei der Therapieentscheidung für den einzelnen Patienten unterstützen sollen (1).

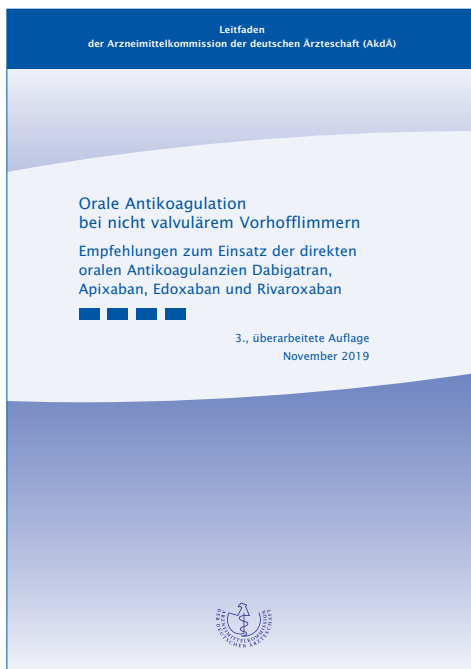


Abbildung 1: Leitfaden „Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern“

Bisher hat die AkdÄ zur oralen Antikoagulation bei nv-VHF empfohlen, Vitamin-K-Antagonisten (VKA) bevorzugt vor den DOAK einzusetzen. Zu den wesentlichen Gründen für diese Empfehlung gehörten fehlende Antidota gegen die DOAK und fehlende Daten zur Langzeitsicherheit bei vergleichbarer Wirksamkeit. Inzwischen sind die DOAK seit mehreren Jahren auf dem Markt. Die Sicherheit dieser Arzneimittel wird weiter untersucht, aber das Auftreten einer bisher nicht bekannten schwerwiegenden Nebenwirkung scheint mittlerweile unwahrscheinlich. Außerdem wurden zwischenzeitlich Antidota gegen Dabigatran sowie gegen Apixaban und Rivaroxaban zugelassen. Edoxaban ist das einzige DOAK, zu dem derzeit kein Antidot zugelassen ist.

Die AkdÄ ist der Auffassung, dass zur Antikoagulation bei nv-VHF neben dem Einsatz eines VKA inzwischen auch die Anwendung eines DOAK und insbesondere von Apixaban vertretbar ist. Die Entscheidung für einen VKA oder ein DOAK sollte sich ebenso wie die Auswahl des DOAK nach der klinischen Gesamtsituation, Begleiterkrankungen, Komorbidität und Präferenz des Patienten richten. Risiken und möglicher Nutzen des Antikoagulans müssen individuell für den Patienten abgewogen werden.

Im Leitfaden werden die Studienlage als Grundlage der Empfehlungen ebenso wie Aspekte dargestellt, die bei der Auswahl des Antikoagulans berücksichtigt werden sollten. Ergänzt haben wir u. a. Informationen zu sogenannten „Real World“-Studien und Daten zu den Antidota der DOAK.

Der Leitfaden ist kostenfrei auf der Homepage der AkdÄ abrufbar.

Literatur

- 1 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Leitfaden: Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern: Empfehlungen zum Einsatz der neuen Antikoagulanzen Dabigatran (Pradaxa®) Apixaban (Eliquis®), Edoxaban (Lixiana®) und Rivaroxaban (Xarelto®); <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/OAKVHF.pdf>. 3., überarbeitete Auflage. Berlin: AkdÄ, 2019.

Aktuelle Leitfäden der AkdÄ:

Leitfaden „Nebenwirkungen melden“

Leitfaden „Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE“

Leitfaden „Biosimilars“

Fortbildungsveranstaltungen und Symposien der AkdÄ 2020 (Auswahl)

(<https://www.akdae.de/Fortbildung/Kalender/index.html>)

Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit Ärztekammer Sachsen-Anhalt und der Kassenärztlichen Vereinigung Sachsen-Anhalt

04.04.2020, 10.00–13.45 Uhr

Veranstaltungsort: Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina, Vortragssaal, Jägerberg 1, 06108 Halle (Saale)

Wissenschaftliches Programm:

10.00–10.15 Uhr	Begrüßung Dr. med. Simone Heinemann-Meerz
10.15–11.00 Uhr*	Update: Rationale Schmerztherapie Prof. Dr. med. Heike Rittner
11.00–11.45 Uhr*	Fallbeispiele zu Nebenwirkungen und Medikationsfehlern aus dem Spontanmeldesystem Dr. med. Thomas Stammschulte
11.45–12.15 Uhr	Pause
12.15–13.00 Uhr*	Neue Arzneimittel 2019/2020 – eine kritische Bewertung Prof. Dr. med. Ulrich Schwabe
13.00–13.45 Uhr	Gespräche mit interdisziplinärem kollegialem Gedankenaustausch

* inkl. 15 Minuten Diskussionszeit

Wissenschaftliche Leitung und Moderation: Dr. med. Simone Heinemann-Meerz

Mit 5 Fortbildungspunkten von der Ärztekammer Sachsen-Anhalt anerkannt.

Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit der Ärztekammer Hamburg und der Kassenärztlichen Vereinigung Hamburg

18.04.2020, 10.00–13.00 Uhr

Veranstaltungsort: Ärztekammer Hamburg Ebene 13, Raum 1 & 2, Weidestraße 122 b, 22083 Hamburg

Wissenschaftliches Programm:

10.00 Uhr	Begrüßung Prof. Dr. med. Christian Haasen
10.00–10.45 Uhr*	Einsatz von Biosimilars – Empfehlungen der AkdÄ Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev
10.45–11.30 Uhr*	Fallbeispiele zu Nebenwirkungen und Medikationsfehlern aus dem Spontanmeldesystem Dr. med. Thomas Stammschulte
11.30–12.00 Uhr	Pause
12.00–12.45 Uhr*	Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 Dr. med. Andreas Klinge
12.45–13.00 Uhr	Abschlussdiskussion

* inkl. 15 Minuten Diskussionszeit

Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Dr. med. Katrin Bräutigam

Moderation: Dr. med. Katrin Bräutigam

Mit 3 Fortbildungspunkten von der Ärztekammer Hamburg anerkannt.

Symposium der AkdÄ „Aktuelle Fragen der Pharmakotherapie“ auf dem 126. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

27.04.2020, 16.15–17.45 Uhr – Veranstaltungsort: RheinMain CongressCenter, Friedrich-Ebert-Allee 1, 65185 Wiesbaden

Wissenschaftliches Programm:

16.15–17.45 Uhr	• Medikamentenabhängigkeit Prof. Dr. med. Tom Bschor • Pharmakotherapie im höheren Lebensalter Prof. Dr. med. Kai Daniel Grandt • Neue Arzneimittel 2019/2020 – eine kritische Bewertung Prof. Dr. med. Lutz Hein	abgesagt
-----------------	---	-----------------

Moderation: Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig

Als Fortbildungsveranstaltung anerkannt.

Seminar der AkdÄ im Rahmen der Hausarztwoche der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung (04.05.–08.05.2020)

08.05.2020, 09.00–13.00 Uhr – Veranstaltungsort: Norderney

Wissenschaftliches Programm:

16.15–17.45 Uhr	• Medikamentenabhängigkeit oder Depressionstherapie Prof. Dr. med. Tom Bschor • Aktuelle Themen und interessante Verdachtsfälle aus der Arzneimittelunsicherheit Dr. med. Thomas Stammschulte	abgesagt
-----------------	--	-----------------

Mit 5 Fortbildungspunkten von der Ärztekammer Nordrhein anerkannt.

Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit der Ärztekammer Thüringen und der Kassenärztlichen Vereinigung Thüringen im Rahmen der Medizinischen Fortbildungstage Thüringen

10.06.2020, 15.00–18.00 Uhr

Veranstaltungsort: Kaisersaal, Futterstraße 15/16, 99084 Erfurt

Wissenschaftliches Programm:

15.00–15.45 Uhr*	Fallbeispiele zu Nebenwirkungen und Medikationsfehlern aus dem Spontanmeldesystem Dr. med. Thomas Stammschulte	abgesagt
15.45–16.30 Uhr*	Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen PD Dr. med. Martina Pitzer	
16.30–17.00 Uhr	Pause	
17.00–17.45 Uhr*	Arzneimittel mit Suchtpotenzial – wo beginnen Missbrauch und Abhängigkeit? Prof. Dr. med. Tom Bschor	
17.45–18.00 Uhr	Abschlussdiskussion	

* inkl. 15 Minuten Diskussionszeit

Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Dr. med. Katrin Bräutigam

Moderation: PD Dr. med. Martina Pitzer

Als Fortbildungsveranstaltung von der Ärztekammer Thüringen anerkannt.

Weitere Fortbildungstermine

07.10.2020 – Fortbildungsveranstaltung der AkdÄ in Kooperation mit der Ärztekammer Nordrhein und der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein Düsseldorf
15.00–18.00 Uhr

Veranstaltungsort: Haus der Ärzteschaft, Tersteegenstraße 9, 40474 Düsseldorf

21.11.2020 – Seminar der AkdÄ im Rahmen des XXXII. Internationalen Fortbildungskurs in evidenzbasierter Diabetologie (20.–22.11.2020)
15.00–18.00 Uhr

Veranstaltungsort: Jena

Wissenschaftliches Programm:

Fallbeispiele zu Nebenwirkungen und Medikationsfehlern aus dem Spontanmeldesystem ■ Arzneimittel mit Suchtpotenzial – wo beginnen Missbrauch und Abhängigkeit? ■ Besondere Risiken medikamentöser Therapie bei alten Menschen ■ Arzneimitteltherapie in Schwangerschaft und Stillzeit ■ Management von Polypharmazie ■ Umgang mit Multimedikation ■ Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 ■ Direkte orale Antikoagulanzen ■ Einsatz von Biosimilars – Empfehlungen der AkdÄ

Als Fortbildungsveranstaltungen anerkannt.

Auskunft und Organisation:

Karoline Luzar

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin Tel.: 030 400456-500, Fax: 030 400456-555

E-Mail: Fortbildung@akdae.de, www.akdae.de

Ausblick

Samstag, 16.01.2021 – AkdÄ-Fortbildungstag

Veranstaltungsort: Kaiserin-Friedrich-Stiftung, Hörsaal, Robert-Koch-Platz 7, 10115 Berlin

Die Vorträge stehen Ihnen auf der Internetseite der AkdÄ zur Verfügung: <https://www.akdae.de/Fortbildung/Vortraege/>.



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

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

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

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

Impressum

Herausgeber

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Redaktion

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

Geschäftsstelle

Dr. med. Katrin Bräutigam
Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev
Joachim Jordan (Online-Realisierung)
Dipl.-Biol. Henry Pachl (Grafik & Layout, Satz)
Sonja Schulze (Sekretariat)

Anschrift der Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Postfach 12 08 64
10598 Berlin
Telefon: 030 400456-500
Telefax: 030 400456-555
E-Mail: avp@akdae.de
www.avponline.de
www.akdae.de
ISSN 0939-2017



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

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

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

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

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

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2020

