



Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 48 - Ausgabe 3-4

November 2021

EDITORIAL

Wie können wir Arzneimitteltherapie sicherer gestalten? 71

THERAPIE AKTUELL

Antibiotika bei Harnwegsinfektionen 72

Neu erschienen ist die NVL Chronische Herzinsuffizienz 77

Die Hausärztliche Leitlinie Multimedikation gibt Empfehlungen zum Umgang mit Multimedikation bei Erwachsenen und geriatrischen Patienten 78

ÜBERSICHTSARBEITEN

Der Aktionsplan zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit – ein Impulsgeber im Gesundheitswesen 79

Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Antibiotika und oralen Kontrazeptiva 94

NEUE ARZNEIMITTEL

Baloxavir marboxil (Xofluza®) 100

Remdesivir (Veklury®) (2021) 108

Clopidogrel (Iscover®, Plavix®) 114

UPDATE – NEUE ARZNEIMITTEL

Dapagliflozin (Forxiga®) (Herzinsuffizienz) 121

Esketamin (Spravato®) 125

ARZNEIMITTEL – KRITISCH BETRACHTET

Arzneimittel: Sinnvolle Studien nach der Zulassung 130

UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN	
Penicillin-Allergie	136
Fournier-Gangrän unter Behandlung mit Tofacitinib	140
Übersicht über Risikoinformationen der AkdÄ aus dem ersten Halbjahr 2021	142
KURZMELDUNGEN AUS DER PHARMAKOVIGILANZ	
Nebenwirkungen aktuell	147
Rote-Hand-Brief zu kombinierten hormonalen Kontrazeptiva	148
BEKANNTGABEN DÄB	
„Aus der UAW-Datenbank“: Guillain-Barré-Syndrom im Zusammenhang mit COVID-19 Vaccine AstraZeneca (Vaxzevria®)	149
FORTBILDUNG	
Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ	152

Wie können wir Arzneimitteltherapie sicherer gestalten?

Viele unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind vermeidbar: Ähnlich aussehende Medikamente werden in einer Notsituation verwechselt mit fatalen Folgen für Patient oder Patientin. Ärzte verschiedener Fachrichtungen verordnen Arzneimittel, die sich mit den bisher eingenommenen nicht vertragen. Eine Hypertonikerin nimmt in Ihrer gesamten Schwangerschaft den bisher gut vertragenen AT₁-Blocker ein: Das Kind kommt missgebildet zur Welt. Patienten gefährden sich möglicherweise durch Selbstmedikation oder durch Weglassen von Medikamenten, deren Einnahmegrund sie nicht verstehen, weil sich Form, Größe, Farbe oder Name geändert haben? Wie kann man solche Ereignisse verhindern? Wie erfährt man aus sicherer Quelle, ob ein Medikament wirklich diese oder jene UAW auslösen kann?

Zieschang, M.

Der Aktionsplan zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in Deutschland des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) hat das Ziel, den Medikationsprozess sicherer zu machen. Birgit Vogt und Karoline Luzar berichten in dieser Ausgabe von Arzneverordnung in der Praxis (AVP) über den 5. Aktionsplan AMTS. Er wurde fortgeschrieben und Anfang des Jahres für den Zeitraum 2021–2024 vom BMG veröffentlicht. Darin sind Projektvorhaben der nächsten Jahre enthalten, die helfen sollen, die Sicherheit der Arzneimitteltherapie zu verbessern. Medikationsfehler sollen vermieden, Risiken verringert werden. Dazu müssen alle am Medikationsprozess Beteiligten zusammenarbeiten. Patient, verordnender Arzt, Apotheker, Pflegekraft und regulatorische Behörden sind dabei beteiligt. Seit 2008 ist der Aktionsplan AMTS bei der AkdÄ fest etabliert. Bereits viermal wurde der Kongress „Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie“ von der AkdÄ ausgerichtet. Die dabei entstandenen Abstractbände wurden jeweils in AVP veröffentlicht. Im Rahmen der Aktionspläne wurde der bundeseinheitliche Medikationsplan (<https://www.kbv.de/html/medikationsplan.php>) entworfen, es gibt Merkblätter (<https://www.akdae.de/AMTS/Aktionsplan/Aktionsplan-2008-2009/docs/Informationsmerkblatt.pdf>) für Patienten mit Hinweisen zur sicheren Einnahme von Medikamenten und zur Selbstmedikation sowie Projekte zur sektorenübergreifenden Gesundheitsversorgung. Die Öffnung der Datenbank „Embryotox“ (www.embryotox.de) geht ebenso auf eine solche Initiative zurück wie die Datenbank zur Dosierung bei pädiatrischen Patienten (www.kinderformularium.de). Die Aus-, Fort- und Weiterbildung von Ärzten und Apothekern wurde um Module zur AMTS erweitert. EDV-gestützte Informationssysteme helfen bei der Auswahl der Medikation. Es bleibt aber nach wie vor schwierig, die richtige Balance zu finden zwischen zu vielen Meldungen, die ermüden und den wenigen sehr wichtigen Warnungen, die auf jeden Fall notwendig sind.

Eine hundertprozentige Sicherheit wird man dabei nie erreichen können, da jedes Medikament, das einen Nutzen hat, auch ein Risiko beinhalten kann. Wir können aber zusammen mit allen am Medikationsprozess Beteiligten diesen Vorgang so sicher wie möglich machen.

Die AkdÄ möchte durch ihre aktive Beteiligung an dem Aktionsplan AMTS diesen Prozess auch weiterhin entscheidend und nachhaltig unterstützen.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Antibiotika bei Harnwegsinfektionen

Zusammenfassung

Zur Behandlung der unkomplizierten Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen werden in den AWMF-Leitlinien Fosfomycin, Nitrofurantoin, Nitroxilin, Pivmecillinam und Trimethoprim empfohlen.

Harnwegsinfektionen (HWI) sind für einen erheblichen Teil der Antibiotikaverordnungen in der primärmedizinischen Versorgung verantwortlich. 2017 wurden drei Millionen Verordnungen für Erkrankungen der ICD Gruppe N39 (Erkrankungen des Harnsystems) ausgestellt, dies waren 13 % aller Verordnungen von systemisch wirksamen Antibiotika (nach IQVIA.com, siehe rechts). Trotz gegensätzlicher Leitlinienempfehlungen werden in Deutschland noch immer in erheblichem Umfang Reserveantibiotika (insbesondere Fluorchinolone) bei unkomplizierten HWI verordnet.

Unter dem Aspekt der Antibiotic Stewardship ist gerade die sparsame, gezielte und rationale Verordnung von entscheidender Bedeutung, um die weitere Resistenzbildung zu bremsen und die Wirksamkeit von Reserveantibiotika nicht zu kompromittieren – diese sollen ausschließlich für komplizierte Infektionen oder Verläufe eingesetzt werden.

Die Unterscheidung zwischen komplizierten und unkomplizierten Infektionen erfolgt in erster Linie, um das Risiko für ein Rezidiv oder einen schweren Infektionsverlauf besser abschätzen zu können. Traditionell wird dabei eine Infektion der Harnwege bei nicht-schwangeren, erwachsenen Frauen ohne anatomische/funktionelle Besonderheiten als unkomplizierte HWI bezeichnet. Die tatsächliche Relevanz einzelner komplizierender Faktoren (wie das Vorhandensein eines Urinkatheters, die Diagnose eines Diabetes, anatomische Besonderheiten oder Nierensteine) sind im Einzelnen oft nicht untersucht und unterscheiden sich in internationalen Empfehlungen. Vor diesem Hintergrund versuchen aktuelle Klassifikationssysteme neben den Risikofaktoren durch den Host auch den klinischen Schweregrad, die Lokalisation und Spezifika der Erreger stärker zu berücksichtigen um differenzierte Empfehlungen für komplizierte HWI machen zu können (1). Die in dieser Übersicht gemachten Therapieempfehlungen beziehen sich auf die unkomplizierten Infektionen, die in der großen Mehrheit durch *Escherichia coli* verursacht werden.

In den AWMF Leitlinien (2;3) zu unkomplizierten HWI werden gleich mehrere Antibiotika (Fosfomycin, Nitrofurantoin, Nitroxilin, Pivmecillinam, Trimethoprim) gleichberechtigt nebeneinander empfohlen. Diese große Auswahl unterscheidet sich deutlich von den Empfehlungen der meisten internationalen/europäischen Leitlinien, die zumeist nur wenige der genannten Antibiotika empfehlen. Nitroxilin findet in internationalen Leitlinien keine Erwähnung.

Die im internationalen Vergleich große Auswahl hat möglicherweise Vorteile. So kann auch bei rezidivierenden Infekten oder lokal hohen Resistenzraten primär ein Erstwahlantibiotikum eingesetzt werden. Zudem bietet die große Auswahl viele Alternativen zu Fluorchinolonen und erleichtert so den Schritt weg von ihnen. Seit Überarbeitung (2017) der aktuell gültigen Leitlinie zur Behandlung unkomplizierter HWI sind weitere klinische Studien zur Therapie wie auch Erhebungen zur Resistenzsituation im ambulanten Bereich erschienen. Daher sollen die bislang empfohlenen Antibiotika wie auch die nichtantibiotischen Optionen in dieser Übersicht vorgestellt werden.

Schmiemann, G.

Hummers, E.

<https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/cese/germany/publikationen/top-charts/antibiotika-top-chart-iqvia.pdf>

Literatur

1 Wagenlehner FME, Bjerklund Johansen TE et al.: Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. *Nat Rev Urol* 2020; 17: 586-600.

2 Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU): Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044L_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf (letzter Zugriff: 29. September 2021). AWMF-Registernummer: 043-044; Langversion 1.1-2, Stand: April 2017.

3 Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM): S3-Leitlinie und Anwendungsversion der S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-001L_S3_Brennen_beim_Wasserlassen_2018-09-verlaengert.pdf (letzter Zugriff: 29. September 2021). AWMF Registernummer: 053/001; DEGAM-Leitlinie Nr. 1, Stand: Juli 2018.

Nichtantibiotische Behandlungsmöglichkeiten

Die Evidenz für eine nichtantibiotische Behandlung unkomplizierter HWI ist in den letzten Jahren deutlich gewachsen. So kann nach den Ergebnissen mehrerer randomisierter, kontrollierter Studien (randomized controlled trial, RCT) (4-7) eine symptomatische Behandlung mit pflanzlichen Präparaten (Bärentraubenblättern, phytopharmakologischen Komplexpräparaten) oder NSAR (Ibuprofen, Diclofenac) die Rate an antibiotischen Verordnungen deutlich reduzieren, in den meisten Untersuchungen jedoch um den Preis einer etwas längeren Symptombdauer (durchschnittlich ein Tag) und häufigerem Auftreten von Pyelonephritiden.

Die nichtantibiotischen Maßnahmen haben damit das Behandlungsspektrum und die Optionen in der gemeinsamen Entscheidungsfindung erweitert. In der Leitlinie wird die symptomatische Therapie bei leicht bis mittelgradigen Beschwerden als Alternative („kann erwogen werden“) genannt.

Obwohl in den entsprechenden Studien bis knapp zwei Drittel der Patientinnen in den alternativen Behandlungsarmen ohne Antibiotikaeinnahme genesen, ist ein entsprechend großer Rückgang antibiotischer Verordnungen in der Routineversorgung nicht unbedingt zu erwarten. Zum einen führt eine Antibiotikatherapie zu einer insgesamt schnelleren Symptomlinderung, zum anderen sollte nur bei Patientinnen ohne Risikofaktoren (sogenannte komplizierende Faktoren) zunächst auf eine Antibiotikaverordnung verzichtet werden.

Antibiotische Behandlungsmöglichkeiten

Im Folgenden werden aktuelle Daten zur klinischen Effektivität, der Rezidivquote und möglichen Kollateralschäden durch die empfohlenen Antibiotika besprochen.

Bei der Bewertung der Rezidivrate sind die Definitionen zu berücksichtigen. Erneut auftretende Beschwerden innerhalb von 14 Tagen werden als Rückfall definiert und beruhen auf einer Persistenz des Erregers. Erneut auftretende Beschwerden nach diesem Zeitraum werden als Reinfektion angesehen.

Fosfomycin

Im Widerspruch zur Leitlinienempfehlung bewertet das arznei-telegramm Fosfomycin weiter als Mittel der Reserve und warnt vor einer breiten Anwendung aufgrund des zu befürchtenden Risikos einer Resistenzentwicklung, insbesondere angesichts der Bedeutung des Wirkstoffes zur parenteralen Therapie von Infektionen mit multiresistenten Keimen.

Die lediglich einmalige Gabe nährt zudem Befürchtungen einer schlechteren Wirksamkeit oder höheren Rezidivquote im Vergleich zu einer mehrtägigen Anwendung der möglichen Alternativen.

In einem aktuellen Systematischen Review (SR) (8) wurden Studien (n = 21) eingeschlossen, in denen Fosfomycin mit einem weiteren Antibiotikum verglichen wurde. Die Mehrheit der berücksichtigten Studien war allerdings 20 Jahre und älter, hier kann nicht mehr von Vergleichbarkeit von Wirksamkeit bzw. Resistenzraten ausgegangen werden. Insgesamt fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der klinischen oder mikrobiologischen Wirksamkeit von Fosfomycin im Vergleich zu anderen getesteten Antibiotika (inklusive Sulfonamide und Nitrofurantoin). In der aktuellsten im Review eingeschlossenen Arbeit (9) wurde Fosfomycin mit Nitrofurantoin bei unkomplizierten HWI verglichen. Die

4 Gagyor I, Hummers-Pradier E, Kochen MM et al.: Immediate versus conditional treatment of uncomplicated urinary tract infection – a randomized-controlled comparative effectiveness study in general practices. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 146.

5 Kronenberg A, Butikofer L, Odutayo A et al.: Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomized, double blind trial. *BMJ* 2017; 359: j4784.

6 Vik I, Bollestad M, Grude N et al.: Ibuprofen versus pivmecillinam for uncomplicated urinary tract infection in women-A double-blind, randomized non-inferiority trial. *PLoS Med* 2018; 15: e1002569.

7 Wagenlehner FM, Abramov-Sommari-va D, Holler M et al.: Non-antibiotic herbal therapy (BNO 1045) versus antibiotic therapy (fosfomycin trometamol) for the treatment of acute lower uncomplicated urinary tract infections in women: a double-blind, parallel-group, randomized, multicentre, non-inferiority phase III trial. *Urol Int* 2018; 101: 327-336.

8 Wang T, Wu G, Wang J et al.: Comparison of single-dose fosfomycin tromethamine and other antibiotics for lower uncomplicated urinary tract infection in women and asymptomatic bacteriuria in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 56: 106018.

9 Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A et al.: Effect of 5-day nitrofurantoin vs single-dose fosfomycin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319: 1781-1789.

klinischen Heilungsraten nach 28 Tagen unterschied sich deutlich mit 70 % versus 58 % zugunsten von Nitrofurantoin. Eine Einschränkung sind die Rekrutierungsstrategie (zum Teil auch stationäre Patientinnen, mit 61 % vergleichsweise geringe Rate an Infektionen durch E. coli). Dennoch handelt es sich um ernstzunehmendes Signal für eine erhöhte Rezidivrate im Sinne eines „early relaps“ oder auch einer unvollständigen Heilung.

In einer weiteren, nicht in den SR eingeschlossenen RCT (4) wurde Fosfomycin mit Ibuprofen bei unkomplizierten HWI verglichen. In der Fosfomycin-Gruppe erlitten 14 % der eingeschlossenen Frauen einen Rückfall/Reinfektion innerhalb von 28 Tagen – der Unterschied zur Ibuprofen-Gruppe (11 %) war nicht signifikant.

In einer weiteren aktuellen Studie (10) wurde Fosfomycin mit einem pflanzlichen Präparat (Bärentraubenblätter) verglichen. Hier betrug die Rate der „early relaps“ (bis Tag 14) in der Fosfomycin-Gruppe 10,5 %, bei 6,8 % trat ein erneuter Infekt innerhalb der ersten 28 Tage auf.

Fosfomycin wird mit dem Urin ausgeschieden und sollte daher nach Entleerung der Blase oder vor dem Zubettgehen eingenommen werden. Inwieweit die sehr häufig gegebene Empfehlung zur Erhöhung der Trinkmenge („Durchspülen der Blase“) sich nachteilig auf die klinische Effektivität auswirkt, ist nach persönlicher Kenntnis noch nicht untersucht worden. Möglicherweise spielen auch die Nierenfunktion der Patientinnen bzw. eine Niereninsuffizienz eine Rolle (11).

In Bezug auf die Gefahr einer zunehmenden **Resistenzentwicklung** können die Daten aus dem Monitoring des Niedersächsischen Landesgesundheitsamt herangezogen werden. Über die letzten zehn Jahre ist die Resistenzrate bei E. coli im ambulanten Bereich gegenüber Fosfomycin stabil im Bereich < 1,5 %. Vergleichbare Ergebnisse zeigt auch die Sentinel-Datenbank am Robert Koch-Institut (Antibiotika-Resistenz-Surveillance: <https://ars.rki.de/>). Bisher scheinen die diesbezüglichen Befürchtungen trotz deutlicher Zunahme der Verschreibungsraten nicht einzutreten.

10 Gágyor I, Hummers E, Schmiemann G et al.: Herbal treatment with uva ursi extract versus fosfomycin in women with uncomplicated urinary tract infection in primary care: a randomized controlled trial. Clin Microbiol Infect 2021: Epub ahead of print.

11 Ten Doesschate T, van Haren E, Wijma RA et al.: The effectiveness of nitrofurantoin, fosfomycin and trimethoprim for the treatment of cystitis in relation to renal function. Clin Microbiol Infect 2020; 26: 1355-1360.

Tabelle 1: Dosis und Therapiedauer und Auswahl relevanter Kontraindikationen der empfohlenen Antibiotika

Substanz	Tagesdosierung	Therapiedauer	Tagestherapiekosten (€)	Kontraindikationen (Auswahl)
Fosfomycin-Trometamol	3000 mg	Einmalgabe	16,55	Niereninsuffizienz GFR < 20 ml/min
Nitrofurantoin retard	2 x 100 mg	5 Tage	1,98	Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, Polyneuropathie, Niereninsuffizienz eGFR < 30 ml/min
Nitroxolin	3 x 250 mg	5 Tage	4,16	schwere Leber-/ Niereninsuffizienz
Pivmecillinam	2–3 x 400 mg	3 Tage	6,35	genetische Stoffwechselstörungen, die zu schwerem Carnitinmangel führen
Trimethoprim	2 x 200 mg	3 Tage	2,55	Agranulozytose, Thrombozytopenie, Niereninsuffizienz < 10 ml/min

GFR: glomeruläre Filtrationsrate.

Nitrofurantoin

In vielen internationalen und auch deutschen Leitlinien gehört Nitrofurantoin (NFT) seit vielen Jahren zu den primär empfohlenen Antibiotika. Nach den sehr restriktiv formulierten Warnhinweisen in den Fachinformationen und den Therapieempfehlungen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (WirkstoffAktuell) wird in letzteren NFT nur als Mittel der Reserve empfohlen. Zusätzlich sollten vor der Verordnung Nieren- und Leberfunktion

überprüft werden sowie weitere Laborkontrollen unter der Therapie erfolgen. Unter solchen Rahmenbedingungen ist eine Verordnung in der Praxis kaum umsetzbar – möglicherweise ein wesentlicher Grund für die weiterhin sehr geringen Verordnungszahlen von NFT in Deutschland.

In den letzten Jahren sind die Risiken und Nebenwirkungen von NFT in SR untersucht worden. Muller et al (2017) untersuchten den längerfristigen Einsatz von NFT zur Prophylaxe von HWI (12). In den eingeschlossenen Studien wurden insbesondere pulmonale Nebenwirkungen berichtet. Danach entwickelten 1/511 Patienten mit einer Therapiedauer zwischen 3–24 Monaten eine interstitielle Pneumonie, die Häufigkeit schwerer „adverse events“ wird mit zwischen 0,02 und 1,5 events/1000 Nutzer berichtet. In Bezug auf Leberschäden werden Häufigkeiten von 1/1369 bis 1/8064 berichtet. Diese Angaben beziehen sich allerdings auf den längerfristigen Einsatz von NFT.

In einem weiteren SR mit Metaanalyse (13) wurde die Effektivität und Sicherheit einer kurzzeitigen Therapie (bis 14 Tage) von NFT untersucht. Nebenwirkungen in Form einer pulmonalen Fibrose oder Leberschädigung sind in diesen Studien nicht dokumentiert, die häufigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden – diese scheinen sich durch den Einsatz der makrokristallinen Retardform um 50 % (verglichen mit der nicht retardierten Form) verringern zu lassen. In der aktuellsten klinischen Studie (9) beklagten unter 3 x 100mg makrokristallinem Nitrofurantoin 2 % der Patientinnen Bauchschmerzen/Übelkeit.

Die sehr restriktiven Empfehlungen aus den Fachinformationen oder durch die Kassenärztlichen Vereinigungen sind vermutlich ein wesentlicher Grund dafür, dass NFT weiter sehr zurückhaltend eingesetzt wird und auf dem deutschen Markt (trotz umfangreicher internationaler Empfehlungen) keine wesentliche Rolle spielt.

Nitroxolin

Nitroxolin wurde in der letzten Überarbeitung der Leitlinie (2) erstmals mit aufgenommen. Die Empfehlung basiert auf einer Metaanalyse von bislang unveröffentlichten Studien unter Beteiligung des Herstellers. Nitroxolin ist seit Jahrzehnten auf dem deutschen Markt, spielt jedoch nur eine untergeordnete Rolle in den Verordnungszahlen. Aktuelle Daten zur Resistenzentwicklung liegen nicht vor. Die zugrundeliegenden Studien sind in den 1990 Jahren veröffentlicht worden und seitdem ist der Wirkstoff in keiner weiteren klinischen Studie getestet worden. Die Empfehlung für diesen Wirkstoff sollte in einer zukünftigen Überarbeitung der Leitlinie daher kritisch geprüft werden.

Pivmecillinam

Pivmecillinam wird seit Jahrzehnten insbesondere in Skandinavien zur Therapie unkomplizierter HWI eingesetzt. Trotz des breiten Einsatzes ist die Resistenzlage weiter sehr günstig (um 5 % gegen E. coli). Seit 2016 ist es auch in Deutschland zugelassen und wird noch immer vergleichsweise selten, aber mit zunehmender Häufigkeit eingesetzt. Laut Arzneiverordnungsreport 2018 wurden 120.000 DDD (defined daily dose) ausgegeben (zum Vergleich 1,7 Millionen DDD Fosfomycin-Trometamol.)

12 Muller AE, Verhaegh EM, Harbarth S et al.: Nitrofurantoin's efficacy and safety as prophylaxis for urinary tract infections: a systematic review of the literature and meta-analysis of controlled trials. Clin Microbiol Infect 2017; 23: 355-362.

13 Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S et al.: Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. J Antimicrob Chemother 2015; 70: 2456-2464.

In der aktuellsten klinischen Studie (6) wurde Pivmecillinam in der Dosis von 3 x 200 mg für drei Tage randomisiert gegen Ibuprofen verglichen – in 10 % der Fälle (18/178) war innerhalb von 28 Tagen eine erneute Antibiotikaverordnung erforderlich.

In den Sentinel-Untersuchungen des niedersächsischen Landesgesundheitsamtes oder des Robert Koch-Instituts (Antibiotika-Resistenz-Surveillance: <https://ars.rki.de/>) ist Pivmecillinam bislang nicht enthalten.

Trimethoprim

Für den Einsatz bei unkomplizierten HWI sind seit Erscheinen der Leitlinie keine neuen klinischen Studien zu diesem Wirkstoff erschienen. Nach den Angaben der Sentinel-Untersuchungen scheinen sich die Resistenzraten im ambulanten Bereich positiv zu entwickeln, sie liegen allerdings in beiden Sentinels noch über 20 %. Nach Expertenempfehlung gilt dies als Grenze bis zu der ein Wirkstoff für diese Indikation empfohlen werden kann, problematisch ist dabei allerdings die eingeschränkte Übertragbarkeit bedingt durch den Selektionsbias der eingesandten Proben.

Fazit für die Praxis

Für die Behandlung der unkomplizierten Harnwegsinfektionen stehen mit den empfohlenen Antibiotika ausreichende Möglichkeiten für eine rationale Antibiotikatherapie zur Verfügung. Aktuelle Studienergebnisse sprechen dafür, dass auch Nitrofurantoin und Pivmecillinam geeignet sind.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

PD Dr. Guido Schmiemann, MPH, Bremen
schmiemann@uni-bremen.de

Prof. Dr. med. Eva Hummers, Göttingen
eva.hummers@med.uni-goettingen.de

Neu erschienen ist die NVL Chronische Herzinsuffizienz

Die NVL Chronische Herzinsuffizienz wurde im Oktober 2019 veröffentlicht. Sie befasst sich mit der Versorgung von Patienten mit Links- und Globalherzinsuffizienz inklusive akuter Dekompensationen.

Aufgrund aktueller Entwicklungen wurde im September 2021 ein neuer Abschnitt im Kapitel „Medikamentöse Therapie“ eingefügt (3. Auflage, Version 3).

Patienten mit reduzierter Auswurffraktion sollen ACE-Hemmer bzw. Sartane, Betablocker und bei mangelnder Symptomkontrolle Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten erhalten; bei Ödemen sind Diuretika angezeigt.

SGLT-2-Inhibitoren werden zusätzlich empfohlen, wenn die korrekt eingestellte Basismedikation Beschwerden nicht ausreichend lindert – unabhängig davon, ob ein Diabetes vorliegt. Ob die Therapie intensiviert wird und ob dann eher SGLT-2-Inhibitoren oder Sacubitril/Valsartan infrage kommen, soll nach Vorliegen von Begleiterkrankungen und Polypharmazie entschieden werden.

Die isolierte Rechtsherzinsuffizienz ist in dieser Leitlinie nicht abgebildet, da sie ein grundsätzlich anderes Vorgehen erfordert.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin
info@akdae.de

Die Hausärztliche Leitlinie Multimedikation gibt Empfehlungen zum Umgang mit Multimedikation bei Erwachsenen und geriatrischen Patienten

In der überarbeiteten Leitlinie (veröffentlicht am 05.05.2021) wurde der Medikationsprozess in sechs Schritte zusammengefasst. Die Empfehlungen werden an den Anfang eines jeden Medikationsschrittes gestellt. In der Evidenzbewertung werden auch internationale Leitlinien zur Multimedikation berücksichtigt.

Ebenso finden sich in der überarbeiteten Fassung Hinweise und Tipps zur Unterstützung und Förderung der Adhärenz der Patienten sowie zur Berücksichtigung der aus der Therapie resultierenden Belastungen.

Neu gefasst wurden die Ausführungen zur Kooperation mit Apothekern, die Hinweise zum Entlassmanagement und zur Kooperation mit Pflegenden.

Bei Patienten mit Multimedikation (≥ 5 dauerhaft angewendete Arzneimittel) und Multimorbidität (≥ 3 chronische Erkrankungen) sollte mindestens einmal jährlich eine Medikationsüberprüfung mit Bestandsaufnahme und Bewertung der Medikation) erfolgen. Bei Patienten mit Multimedikation und Multimorbidität und zusätzlichen Risiken oder Ereignissen (z. B. Stürze, Krankenhausaufenthalt) sollte eine anlassbezogene Medikationsüberprüfung (mit Bestandsaufnahme und Bewertung der Medikation) durchgeführt werden.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin
info@akdae.de

Der Aktionsplan zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit – ein Impulsgeber im Gesundheitswesen

Zusammenfassung

Der seit 2008 zum vierten Mal in Folge fortgeschriebene „Aktionsplan zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland“ (Aktionsplan AMTS) setzt im Hinblick auf die sichere Arzneimitteltherapie regelmäßig Impulse zur Weiterentwicklung im Gesundheitswesen. Die im Verlauf der Jahre gesetzten Themenschwerpunkte zeigen ihre Reichweite und Effekte auch über die Umsetzung der einzelnen Maßnahmen hinaus, etwa hinsichtlich regulatorischer Ansätze, im Bereich der Aus-, Weiter- und Fortbildung oder auf dem Gebiet der AMTS-Forschung. Die Koordinierungsgruppe AMTS organisiert die Planung und Umsetzung der Maßnahmen. Auf ihren Sitzungen wird die Umsetzung der AMTS-Maßnahmen regelmäßig analysiert, diskutiert und evaluiert. Aus den Aktionsplänen AMTS hervorgegangene praxisnahe AMTS-Werkzeuge sollen die evidenzbasierte Therapieentscheidung in der Routineversorgung unterstützen und zur Sicherheit der Arzneimitteltherapie beitragen.

Fortschreibung des Aktionsplans AMTS

Anfang des Jahres wurde der „Aktionsplan 2021–2024 des Bundesministeriums für Gesundheit zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland“ (Aktionsplan AMTS 2021–2024) veröffentlicht (1). Bereits im Jahr 2007 hat das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) den ersten Aktionsplan AMTS ins Leben gerufen und die Koordinierungsgruppe AMTS bei der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) eingerichtet. Ziel des gebündelten Maßnahmenpaketes ist es, die Sicherheit der Arzneimitteltherapie im Gesamtprozess zu verbessern.

Mit jeder Arzneimitteltherapie sind potenzielle Risiken verbunden, wenn schädliche Wirkungen etwa aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) oder Medikationsfehlern – also grundsätzlich vermeidbare Risiken – auftreten. Nicht selten wenden Patienten fünf oder mehr ärztlich verordnete Arzneimittel gleichzeitig an, wodurch das Risiko für das Auftreten von Medikationsfehlern erhöht ist. Insbesondere bei älteren Patienten mit Multimedikation¹ können sich Medikationsfehler auch in Krankheitssymptomen äußern (2;3).

Aus dem Blickwinkel der „Arzneimitteltherapiesicherheit“ (AMTS) wird die Sicherheit des gesamten Medikationsprozesses betrachtet: von der ärztlichen Verordnungsentscheidung über die Abgabe der Arzneimittel durch Apotheker sowie die Anwendung durch Patienten bis hin zur regelmäßigen Therapiebeobachtung, beispielsweise durch Pflegende. Insofern übernehmen alle am Medikationsprozess Beteiligten in gewisser Weise Verantwortung für eine sichere Arzneimitteltherapie.

Gesellschaftliche Entwicklungen, etwa im Hinblick auf den demographischen Wandel, den wissenschaftlich technischen Fortschritt im Bereich der Arzneimitteltherapie und nicht zuletzt gesundheitsökonomische Aspekte führen dazu, dass die Verbesserung der AMTS einen hohen gesundheitspolitischen Stellenwert erlangt. Dies kommt auch mit dem

Vogt, B.

Luzar, K.

Literatur

- 1 Bundesministerium für Gesundheit: Aktionsplan des Bundesministeriums für Gesundheit zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland. <https://www.akdae.de/AMTS/Aktionsplan/Aktionsplan-2021-2024/Aktionsplan-AMTS-2021-2024.pdf> (letzter Zugriff 23. Juli 2021). Bonn, 4.
- 2 Grandt D, Lappe V, Schubert I: Barmer (Hrsg.): Arzneimittelreport 2018. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse. Band 10; Köln: 37 Grad Analyse & Beratung GmbH, 2019.
- 3 Moßhammer D, Haumann H, Mörike K, Joos S: Polypharmacy - an upward trend with unpredictable effects. Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 627-633.

¹ Multimedikation bezeichnet die gleichzeitige dauerhafte Anwendung mehrerer Arzneimittel. In Deutschland hat sich die zeitgleiche Daueranwendung von mindestens fünf Arzneimitteln, die systemisch wirksam sind, als gebräuchliche Definition etabliert (2). Andere Bezeichnungen für „Multimedikation“ sind die Begriffe „Polypharmazie“ und „Polymedikation“.

Definitionen zu Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) (4)

Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS)

AMTS ist die Gesamtheit der Maßnahmen zur Gewährleistung eines optimalen Medikationsprozesses mit dem Ziel, Medikationsfehler und damit vermeidbare Risiken für den Patienten bei der Arzneimitteltherapie zu verringern.

Medikationsfehler

Ein Medikationsfehler ist ein Abweichen von dem für den Patienten optimalen Medikationsprozess, das zu einer grundsätzlich vermeidbaren Schädigung des Patienten führt oder führen könnte. Medikationsfehler können jeden Schritt des Medikationsprozesses betreffen und von jedem am Medikationsprozess Beteiligten, insbesondere von Ärzten, Apothekern oder anderen Angehörigen eines Gesundheitsberufes sowie von Patienten, deren Angehörigen oder Dritten verursacht werden.

Medikationsprozess

Der Medikationsprozess beinhaltet alle Stufen der Arzneimitteltherapie und umfasst im Wesentlichen folgende Schritte: Arzneimittelanamnese – Verordnung/Verschreiben – Patienteninformation – Selbstmedikation – Verteilung/Abgabe – Anwendung (Applikation/Einnahme) – Dokumentation – Therapie-Überwachung/AMTS-Prüfung – Kommunikation/Abstimmung – Ergebnisbewertung.

4 Aly A-F: Definitionen zu Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS). Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2015; 42: 99-104.

nun veröffentlichten fünften Aktionsplan AMTS des BMG für den Zeitraum 2021–2024 zum Ausdruck. Er orientiert sich an übergeordneten Handlungsfeldern im Gesundheitswesen. Insofern finden sich in den aufgeführten 42 Maßnahmen auch Anknüpfungspunkte zu den Bereichen Gesundheitskompetenz, interprofessionelle Zusammenarbeit sowie Digitalisierung im Gesundheitswesen wieder.

Vor dem Hintergrund sich stets ändernder Rahmenbedingungen im Gesundheitswesen hat sich der Aktionsplan AMTS mit den Jahren fest etabliert und in der Struktur und Organisation bewährt. Mit der vorliegenden Gesamtschau sollen die Schwerpunkte, Reichweite und Effekte des Aktionsplans AMTS beleuchtet sowie die erfolgreiche Umsetzung praxisnaher Maßnahmen herausgestellt werden. Daneben soll aufgezeigt werden, an welchen Punkten weiterhin Handlungsbedarf besteht.

Die Aktionspläne AMTS – Daten, Fakten und Effekte

Im Zusammenhang mit der Berichterstattung über die Umsetzung der Aktionspläne AMTS steht die quantitative Perspektive oftmals im Vordergrund:

- Die Aktionspläne AMTS des BMG existieren seit dem Jahr 2007 und decken bis zum Ende des laufenden Aktionsplans einen Zeitraum von mehr als 15 Jahren ab.
- Bislang wurden fünf Aktionspläne AMTS veröffentlicht.
- Insgesamt wurden in allen fünf Aktionsplänen AMTS über 200 Maßnahmen aufgeführt.
- Bis Ende 2020 wurden nicht weniger als 100 Maßnahmen abgeschlossen und schließlich fünf als dauerhafte Aufgaben etabliert.
- Seit 2008 haben mehr als 40 Sitzungen der Koordinierungsgruppe AMTS stattgefunden.
- Im Rahmen der Aktionspläne AMTS wurden bisher 20 Workshops organisiert.
- Aufbauend auf den ersten „Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie“ im Jahr 2005 wurden vier weitere im Rahmen des Aktionsplans AMTS durchgeführt.

Die auf reine Zahlen fokussierte Betrachtungsweise wird dem Gesamtprojekt jedoch nicht gerecht. Um die erfolgreiche Umsetzung und den Wirkungsgrad der Maßnahmen zu untersuchen, bedarf es einer weiteren Ebene.

Stuft man die Aktionspläne AMTS als gesamtgesellschaftliches Maßnahmenpaket ein, sollten die Effekte des Programms zusätzlich anhand qualitativer Maßgaben betrachtet werden. Die Auseinandersetzung mit den Ergebnissen der bisherigen Aktionspläne erfolgt vor dem Hintergrund eines sich beständig verändernden Gesundheitswesens, des Anspruchs an wissenschaftliche Beachtung und der Erwartungen einer kritischen Fachöffentlichkeit. Mittels qualitativer Gesamtbetrachtung soll aufgezeigt werden, welche Schwerpunkte des Aktionsplans AMTS bereits verfolgt und welche Ergebnisse erreicht wurden, in welche übergeordneten Bereiche er hineinwirkt und an welcher Stelle weiterer Handlungsbedarf besteht.

Basis der Betrachtung sind alle fünf veröffentlichten Aktionspläne AMTS mit den insgesamt 231 aufgeführten Maßnahmen, die mittels Dokumentenanalyse untersucht wurden. Allen Maßnahmen wurden themengebundene Schlagwörter zugeordnet, die den jeweiligen Fokus beschreiben, z. B. „Aus-, Weiter-, Fortbildung“, „Patienteninformationen“, „Gesundheits-IT“ oder „Medikationsplan“. Die verwendeten Schlagwörter können Tabelle 1 entnommen werden. Die Themenbereiche sind nicht immer scharf voneinander abzugrenzen und es treten Überschneidungen auf. So ist etwa die Implementierung des Medikationsplans mit den Ansätzen zur interprofessionellen Zusammenarbeit verknüpft und der Medikationsprozess auch aus dem Blickwinkel der sektorenübergreifenden Gesundheitsversorgung zu betrachten. Insofern konnten an eine Maßnahme auch mehrere Schlagwörter vergeben werden. Für die Untersuchung steht der Handlungsbedarf im Bereich AMTS im Vordergrund, der mit jeder Veröffentlichung eines Aktionsplans AMTS als Momentaufnahme dokumentiert wird. Aus diesem Grund wurden alle Maßnahmen in die Untersuchung eingeschlossen, unabhängig davon, ob sie tatsächlich umgesetzt wurden oder nicht.

Tabelle 1: An Maßnahmen der Aktionspläne AMTS themengebunden vergebene Schlagwörter, in alphabetischer Reihenfolge

AMTS in Alten- und Pflegeheimen
AMTS-Forschung
Aus-, Weiter-, Fortbildung
Besondere Patientengruppen
Gesundheits-IT
Hochrisikoarzneimittel
Interprofessionelle Zusammenarbeit
Medikationsfehler
Medikationsplan
Medikationsprozess
Patienteninformationen
Regulatorische Maßnahmen
Sektorenübergreifende Versorgung

Schwerpunkte im zeitlichen Verlauf

Das Resultat der Analyse ist der Abbildung 1 zu entnehmen. Im Ergebnis wurden 13 inhaltliche Themen-Cluster identifiziert. Es ist festzustellen, dass sich die Schwerpunktbereiche der jeweiligen Aktionspläne im Zeitverlauf verlagert haben. Mit den ersten veröffentlichten Aktionsplänen wurde der Fokus auf bestimmte übergeordnete Herausforderungen, z. B. regulatorische Maßnahmen, Aus-, Weiter- und Fortbildung, besondere Patientengruppen sowie die Förderung der Forschung auf dem Gebiet der AMTS gelegt. Auch die Entwicklung von Softwarelösungen im Bereich der Gesundheits-IT spielte schon zu Beginn eine wichtige Rolle. Im weiteren zeitlichen Verlauf hatten konkretere Lösungsmöglichkeiten und Forschungsvorhaben ein stärkeres Gewicht, etwa im Zusammenhang mit dem Medikationsprozess und der Verbesserung der AMTS in Alten- und Pflegeheimen sowie in der sektorenübergreifenden Versorgung, aber auch die Entwicklung von Patienteninformationen und Informationen über Hochrisikoarzneimittel. Ab dem zweiten Aktionsplan AMTS traten die Förderung der interprofessionellen Zusammenarbeit, die Sensibilisierung für Medikationsfehler und die Entwicklung des Medikationsplans regelmäßig in Erscheinung.

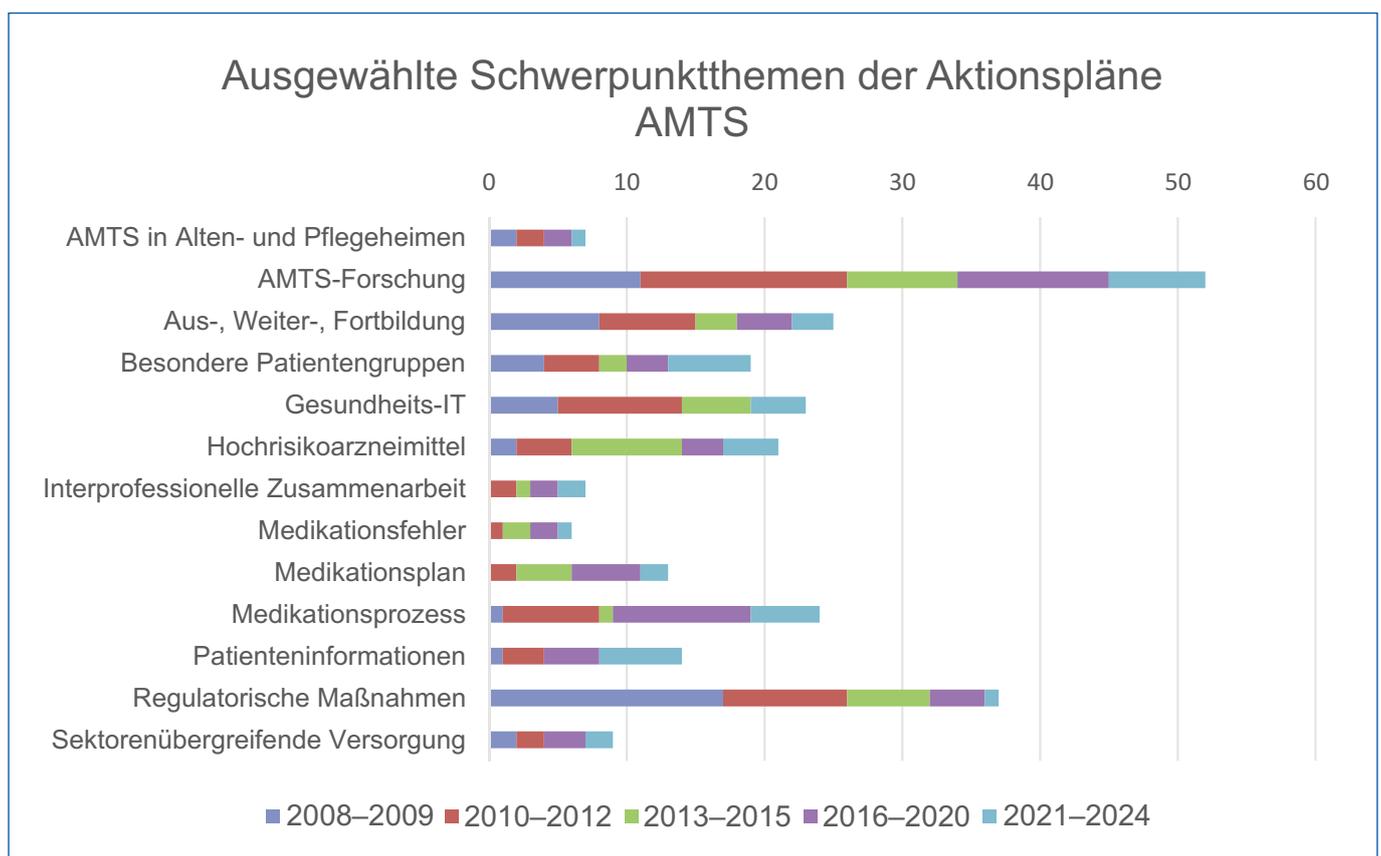


Abbildung 1: Ausgewählte Schwerpunktthemen der Aktionspläne AMTS im zeitlichen Verlauf

Reichweite und Effekte der Aktionspläne AMTS

Die Aktionspläne AMTS haben in der Vergangenheit wichtige Entwicklungen im Gesundheitswesen angestoßen bzw. begleitet. Sie können insofern als Impulsgeber verstanden werden. Von diesem Standpunkt aus betrachtet wirken sie in bestimmte Bereiche hinein, ohne dass sich explizit auf den Aktionsplan AMTS bezogen wird. Dies soll nachfolgend anhand beispielhaft ausgewählter Themenbereiche veranschaulicht werden.

Themenbereich 1: Regulatorische Maßnahmen

Wie oben aufgeführt, standen zu Beginn der Aktionspläne AMTS insbesondere behördliche Aktivitäten im Mittelpunkt. Ziel war es, die Risikoinformationen über Arzneimittel ausgehend von regulatorischen Maßnahmen zu verbessern und bereit zu stellen.

Inzwischen ist es für Fachkreise selbstverständlich, dass etwa UAW-Datenbanken frei recherchierbar sind, Fach- und Gebrauchsinformationen für Angehörige der Gesundheitsberufe bzw. Patienten zur Verfügung stehen oder die Rote-Hand-Briefe auf den Internetseiten des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bzw. Paul Ehrlich-Instituts (PEI) online abrufbar sind. Mit den Aktionsplänen AMTS wurde auch die Identifikation von so genannten „Sound-a-likes“ und „Look-a-likes“ als eine wichtige dauerhafte Aufgabe der Bundesoberbehörden eingerichtet. Unter „Sound-a-likes“ bzw. „Look-a-likes“ werden Medikationsfehler geführt, die auf Verwechslungen ähnlich klingender Arzneimittelnamen oder von ähnlich aussehendem Verpackungsdesign zurückzuführen sind. Um Medikationsfehlern dieser Art vorzubeugen, haben das BfArM und das PEI die „Leitlinie zur Bezeichnung von Arzneimitteln“² veröffentlicht. Sie soll Antragsteller und Zulassungsinhaber von Humanarzneimitteln bei der Wahl AMTS-gerechter Fertigarzneimittelnamen unterstützen. Darüber hinaus informieren die Bundesoberbehörden BfArM und PEI mit dem „Bulletin zur Arzneimittelsicherheit“³ über aktuelle Aspekte der Risikobewertung von Arzneimitteln. Diese Initiative wurde bereits mit dem ersten Aktionsplan AMTS auf den Weg gebracht.

Mit Inkrafttreten der novellierten „Richtlinie zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel“ auf europäischer Ebene im Jahr 2012, wurde die Definition für den Begriff „Nebenwirkungen“ geändert (Richtlinie 2001/83/EG (5)). Seither fallen auch Medikationsfehler in den Bereich der Arzneimittelsicherheit und damit wird AMTS Bestandteil des nationalen Pharmakovigilanzsystems. Das bedeutet, die Behörden haben erweiterte Aufgaben im Bereich AMTS erhalten und sind rechtlich dazu verpflichtet, Nebenwirkungen, die auf Medikationsfehler zurückzuführen sind, an die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) zu melden (6). Im BfArM wurde zudem die „AG AMTS“ eingerichtet, die auf den Routinesitzungen regelmäßig über aktuelle AMTS-Probleme berichtet.

Dass Pharmakovigilanz und AMTS eng miteinander verzahnt sind, zeigt nicht zuletzt das von der AkdÄ erfolgreich umgesetzte und im Rahmen des Aktionsplans AMTS geförderte Modellprojekt zur zentralen Erfassung und Bewertung von Medikationsfehlern (7). Es konnte gezeigt werden, dass über die Strukturen des Spontanmeldesystems der AkdÄ Medikationsfehler erfasst und bewertet sowie Maßnahmen zur Risikominimierung aufgrund der eingegangenen Fallberichte eingeleitet werden können. Berichte über Medikationsfehler sind regelmäßig Gegenstand der Risikoinformationen der AkdÄ, wofür sie in Fachkreisen sensibilisiert (8).

² <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/leitlinie.pdf>

³ <https://www.pei.de/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/bulletin-arzneimittelsicherheit/bulletin-arzneimittelsicherheit-node.html>

⁵ Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 06.11.2009 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67): <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0083:20070126:de:PDF>. Letzter Zugriff: 23. Juli 2021.

⁶ Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz: Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG). § 63c Dokumentations- und Meldepflichten des Inhabers der Zulassung für Arzneimittel, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind, für Verdachtsfälle von Nebenwirkungen. http://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/_63c.html. Letzter Zugriff: 22. Juli 2021.

⁷ Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Projekt zur Erfassung und Bewertung von Medikationsfehlern Abschlussbericht. Teil 1: Sachbericht: <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Medikationsfehler/20181217.pdf> (letzter Zugriff: 23. Juli 2021). Berlin, 29. Juni 2018.

⁸ Köberle U, Gundert-Remy U, Pitzer M et al.: Medikationsfehler: Perspektive der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Internist Prax 2021; 63: 693-704.

Die beispielhaft vorgestellten Aktivitäten des BfArM und PEI sowie der AkdÄ auf dem Gebiet der AMTS unterstreichen den Stellenwert, den die AMTS mittlerweile im Bereich Pharmakovigilanz erlangt hat – nicht zuletzt durch die geänderten rechtlichen Rahmenbedingungen auf europäischer Ebene. Auch wenn sich der Schwerpunkt in den Aktionsplänen mittlerweile verlagert hat, darf die regulatorische Perspektive nicht fehlen, was auch im Aktionsplan AMTS 2021–2024 zum Ausdruck kommt.⁴

Themenbereich 2: Aus-, Weiter- und Fortbildung

Die Implementierung von AMTS-relevanten Inhalten in die Aus-, Weiter- und Fortbildung der Angehörigen der Heil- und Gesundheitsberufe ist stets Bestandteil der Aktionspläne AMTS. Zu Beginn sollte zunächst ermittelt werden, in welcher Art und in welchem Umfang AMTS bereits in Curricula berücksichtigt wird. Wurde anfangs noch das Ziel verfolgt, gemeinsame Inhalte für die Aus-, Weiter- und Fortbildung der Ärzte, Apotheker und Angehörigen der Pflegeberufe zu beschreiben, wurde im Verlauf der Aktionspläne AMTS festgestellt, dass dieser universale Ansatz nicht adäquat verfolgt werden kann. Gleichwohl haben AMTS-Themen in den vergangenen Jahren Berücksichtigung in den entsprechenden Curricula gefunden. Dies dokumentieren beispielhaft Initiativen der Ärzte- und Apothekerschaft.

Mit Blick auf die Ausbildung der Ärzte, wurde im Zuge des „Masterplans Medizinstudium 2020“⁵ die Fortentwicklung des „Nationalen Kompetenzbasierten Lernzielkatalogs Medizin“ (NKLM) (9) angestoßen. Ziel des NKLM ist es, Kompetenzen zu beschreiben, die auf Grundlage eines Kerncurriculums von allen Studierenden der Medizin erlangt werden sollen. Ausgehend von einer Maßnahme im Aktionsplan AMTS 2016–2020 wurde der NKLM auf AMTS-relevante Inhalte überprüft. Die entsprechenden Lernziele wurden durch Experten der AkdÄ bewertet und bei der Weiterentwicklung des NKLM berücksichtigt.

Mit dem „Kompetenzorientierten Lernzielkatalog Pharmazie – Perspektivpapier Apotheke 2030“ (KLP-P) liegen auch für angehende Apotheker Empfehlungen für die kompetenzorientierte Gestaltung des Pharmaziestudiums vor, in denen Ausbildungsinhalte aus dem Bereich AMTS als Schwerpunkte hervorgehoben werden (10).

AMTS-spezifische Lernziele sind weiterhin in die Vorgaben zur Weiterbildung für Ärzte und Apotheker eingeflossen. Die „(Muster-)Weiterbildungsordnung 2018“ der Bundesärztekammer und die Durchführungsempfehlungen der Bundesapothekerkammer für die Gebiete „Allgemeinpharmazie“ und „Klinische Pharmazie“ wurden unter Berücksichtigung von AMTS-Inhalten angepasst und verabschiedet (11;12).

Auch im Hinblick auf die Fortbildung der Ärzte und Apotheker lässt sich die Implementierung AMTS-relevanter Inhalte feststellen. Die AkdÄ etwa bietet im Rahmen ihres Fortbildungsangebots für Ärzte regelmäßig AMTS-Schwerpunkte an, auch in Kooperation mit der Apothekerschaft. Besondere Fortbildungsveranstaltungen mit AMTS-Fokus bilden die unter Federführung der AkdÄ organisierten „Deutschen Kongresse für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie“. Gleichmaßen berücksichtigt die Bundesapothekerkammer AMTS-Themen in der Fortbildung der Apotheker, etwa in den Curricula ihrer Zertifikatfortbildungen oder im Rahmen des regelmäßig stattfindenden Pharmacon-Kongresses der Bundesapothekerkammer.

⁴ Beteiligung des BfArM bzw. PEI bei der Umsetzung der Maßnahmen [2], [3], [4], [6], [7], [16], [17], [31], [33] im Aktionsplan AMTS 2021–2024

⁵ http://www.impp.de/files/Bilder/170331_Masterplan_Beschlusstext.pdf

⁹ Charité - Universitätsmedizin Berlin: Nationaler kompetenzbasierter Lernzielkatalog Medizin: <https://nkkm.de/zoom/menu>. Letzter Zugriff: 23. Juli 2021.

¹⁰ ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V.: Ausbildung und Approbation: <https://www.abda.de/fuer-apotheker/berufsausbildung/ausbildung/>. Letzter Zugriff: 23. Juli 2021.

¹¹ Bundesärztekammer: (Muster-)Weiterbildungsordnung 2018 in einer Fassung vom 26.06.2021: https://www.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Weiterbildung/20210630_MWBO_2018.pdf. Letzter Zugriff: 23. Juli 2021.

¹² ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V.: Weiterbildungscurricular: <https://www.abda.de/fuer-apotheker/fort-und-weiterbildung/weiterbildung/empfehlungen-bak/>. Letzter Zugriff: 23. Juli 2021.

Obwohl die aufgeführten Initiativen nicht alle direkt auf die Aktionspläne AMTS zurückzuführen sind, zeigt die Verankerung AMTS-relevanter Inhalte in der Aus-, Weiter- und Fortbildung der Ärzte und Apotheker eindrücklich den Effekt der Aktionspläne als Impulsgeber für Weiterentwicklungen im Gesundheitswesen. Daran anknüpfend wird mit dem Aktionsplan AMTS 2021–2024 insbesondere ein Augenmerk auf die interprofessionelle Lehre und auf die Formulierung ärztlicher Curricula zur Vermittlung von AMTS-Kompetenzen gelegt. Zudem soll der „6. Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie“ durchgeführt werden.⁶

Themenbereich 3: AMTS-Forschung

Mit den ersten Aktionsplänen AMTS wurde ein besonderer Fokus auf die Entwicklung der Forschung auf dem Gebiet der AMTS gelegt. Forschungsziele, methodische Ansätze, inhaltliche Schwerpunkte, aber auch grundlegende Definitionen mussten zunächst hergeleitet und fortentwickelt werden. Diese Punkte wurden 2011 in einem Memorandum der Koordinierungsgruppe AMTS präzisiert und veröffentlicht (13). Zwischenzeitlich wurde der Forschungsschwerpunkt AMTS im Rahmen der Ressortforschung des BMG eingerichtet und auch die Förderungen durch den Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) berücksichtigen den Themenschwerpunkt AMTS in den Bereichen „Neue Versorgungsformen“ und „Versorgungsforschung“ (14). Insofern hat sich die AMTS-Forschung im Aktionsplan zwar verlagert, wurde aber an anderer Stelle im Gesundheitswesen festgeschrieben. Dieser Verlauf verdeutlicht die Effekte des Aktionsplans AMTS hinsichtlich der Weiterentwicklung und Relevanz der Forschung auf dem Gebiet der AMTS.

Mit der Veröffentlichung der „Definitionen zu Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit“ wurde eine weitere wichtige Grundlage im Bereich der AMTS-Forschung geschaffen (4). Die Aktionspläne AMTS haben eine konstruktive, wissenschaftliche Diskussion eingeleitet. Es wurde deutlich: Für vergleichbare und reproduzierbare Forschungsergebnisse und als Basis für den wissenschaftlichen Diskurs müssen einheitliche Definitionen für Sachverhalte der Pharmakovigilanz einschließlich der AMTS vorliegen. Diese wurden im Rahmen des Aktionsplans AMTS von einem beauftragten Expertengremium erarbeitet. Dass sich die Definitionen mittlerweile in der Wissenschaft und Fachöffentlichkeit etabliert haben, zeigt ein Blick in die Rechercheplattform „PubPharm“ des „Fachinformationsdienstes Pharmazie“ der Technischen Universität Braunschweig, einer frei zugänglichen Suchmaschine für pharmazeutische Fachliteratur und Informationsressourcen aus angrenzenden Disziplinen unter Berücksichtigung der deutschsprachigen Fachliteratur (15). Bei Eingabe des Begriffes „Arzneimitteltherapiesicherheit“ werden über 400 Treffer angezeigt (Abbildung 2). Erste Publikationen sind ab 2008 – zum Zeitpunkt der ersten Veröffentlichung des Aktionsplans AMTS – zu verzeichnen und nehmen mit den Jahren kontinuierlich zu. Dieses Beispiel verdeutlicht, der Begriff „Arzneimitteltherapiesicherheit“ und das Forschungsgebiet „AMTS“ sind mittlerweile in der Wissenschaft anerkannt und in der Fachöffentlichkeit etabliert.

⁶ Umsetzung der Maßnahmen [8], [9] und [11] des Aktionsplans AMTS 2021–2024

13 Bundesministerium für Gesundheit: Aktionsplan 2010-2012 des Bundesministeriums für Gesundheit zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland: <http://www.akdae.de/AMTS/Aktionsplan/Aktionsplan-2016-2020/Aktionsplan-AMTS-2016-2019.pdf> (letzter Zugriff: 23. Juli 2021). Bonn, 19. Juni 2010.

14 Gemeinsamer Bundesausschuss: Innovationsausschuss: <https://innovationsfonds.g-ba.de/innovationsausschuss/>. Letzter Zugriff: 23. Juli 2021.

15 Fachinformationsdienst Pharmazie TU Braunschweig: Pubpharm. <https://www.pubpharm.de/vufind/>. Letzter Zugriff: 23. Juli 2021.

PubPharm (455)

Filter & Sortierung

Erscheinungszeitraum

Sortieren: Anzahl Treffer | Alphabetisch

Jahr	Anzahl Treffer
2018	69
2015	60
2016	59
2017	58
2014	49
2011	32
2013	32
2012	24
2019	23
2010	15

Erscheinungszeitraum

- 2000-2009 ✓
- 2009 17
- 2008 6

Abbildung 2: Screenshots der Rechercheplattform PubPharm (Quelle: <https://www.pubpharm.de/vufind/>)

Organisation und Evaluation – Die Rolle der Koordinierungsgruppe AMTS

Zur Planung und Umsetzung des Aktionsplans AMTS, wurde bei der AkdÄ die „Koordinierungsgruppe AMTS“ eingerichtet. Diesem Gremium gehören Mitarbeiter des BMG, Vertreter der Ärzteschaft, der Apothekerschaft, der Krankenhäuser, der Pflegeberufe und nicht zuletzt der Patientenverbände an. Auf Bundesebene tauschen sich die Experten im Gesundheitswesen regelmäßig über die im Aktionsplan AMTS festgeschriebenen Ziele aus, stellen Ergebnisse abgeschlossener Maßnahmen vor, diskutieren Lösungsmöglichkeiten und zeigen weiteren Handlungs- und Forschungsbedarf im Bereich AMTS auf. Die multiprofessionell zusammengesetzte Koordinierungsgruppe blickt mittlerweile auf fast 15 Jahre erfolgreiche Zusammenarbeit zurück und ist somit als nationales AMTS-Gremium fest in der Gesundheitspolitik etabliert.

Neben den organisatorischen Aufgaben, die die Koordinierungsgruppe AMTS wahrnimmt, hat sie auch eine wichtige evaluierende Rolle inne. Auf ihren Sitzungen setzt sie sich kontinuierlich mit dem Umsetzungsstand des Aktionsplans AMTS auseinander, diskutiert, ob aktuell Anpassungsbedarf bei der Bearbeitung von Maßnahmen besteht oder ob eine Maßnahme gar zurückgezogen werden muss, weil Entwicklungen im Gesundheitswesen das ursprünglich verfolgte Ziel unterstützen und Lösungsansätze bereits vorliegen. Im Gegensatz zu starr beschriebenen Projektvorhaben lässt der Aktionsplan AMTS eine gewisse Flexibilität bei der Verwirklichung zu, die es erlaubt, auf veränderte Rahmenbedingungen im „lernenden System“ AMTS zu reagieren. Den in der Koordinie-

rungsgruppe AMTS konsensual getroffenen Entscheidungen geht ein kommunikativer Aushandlungsprozess, ein Diskurs, voraus. Aus dem Blickwinkel der qualitativ empirischen Forschung, wird der Diskurs im Expertengremium selbst zum Moment der Evaluation (16). Anders als etwa die Beurteilung eines Projekts nach rein quantitativen Gesichtspunkten kann der Schwerpunkt der qualitativen Evaluation z. B. auf dem eigentlichen Projektverlauf liegen. Dieses Verständnis von Evaluation kann auch auf den in der Koordinierungsgruppe AMTS geführten Diskurs übertragen werden. Insofern unterliegt der Aktionsplan AMTS einer ständigen Projektbewertung.

Die Ergebnisse der Diskussionen sind in den Sitzungsprotokollen der Koordinierungsgruppe AMTS veröffentlicht und auf der Homepage der AkdÄ abrufbar.⁷ Gleichmaßen können der Umsetzungsstand der Maßnahmen sowie die Ergebnisse auf der Homepage eingesehen werden. Diese Transparenz entspricht dem gestiegenen Qualitätsbewusstsein einer kritischen Fachöffentlichkeit und folgt somit demokratischen Grundprinzipien. Dies bekräftigt nicht zuletzt die Verankerung der Koordinierungsgruppe AMTS bei der AkdÄ, die mit ihren Leitsätzen bezüglich Transparenz und Unabhängigkeit hohe Maßstäbe setzt.

Ausgewählte AMTS-Werkzeuge für die Praxis

Nachstehend aufgeführte Beispiele für praxisnahe Maßnahmen der Aktionspläne AMTS können in der Routineversorgung der Patienten von den Gesundheitsberufen berücksichtigt werden und die Verbesserung der AMTS fördern.

Praxisbeispiel 1: Der bundeseinheitliche Medikationsplan

Die Entwicklung eines bundeseinheitlichen Medikationsplans (BMP) wurde bereits mit dem Aktionsplan AMTS 2010–2012 angestoßen und wird seitdem kontinuierlich fortgesetzt (Abbildung 3). Der BMP soll in erster Linie den Patienten zur Information über ihre Arzneimitteltherapie dienen. Im Medikationsplan sind strukturiert Angaben über die Gesamtmedikation aufgeführt mit Informationen über den Wirkstoff, Handelsnamen, Stärke, Darreichungsform, Dosierung der einzelnen Arzneimittel. Zusätzlich können spezielle Anwendungshinweise zur Arzneimitteltherapie und der Grund der Einnahme entnommen werden. Die Informationen über die Arzneimittel, die Patienten im Rahmen der Selbstmedikation anwenden, sind ebenfalls aufgeführt.

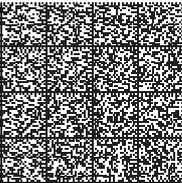
Darüber hinaus wird mittels BMP der sektorenübergreifende Austausch zwischen den Angehörigen der Gesundheitsberufe gefördert. Ärzten, Apothekern und Pflegenden liegt ein einheitlich strukturiertes Dokument mit Informationen über die Arzneimitteltherapie vor, idealerweise zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung, der Abgabe der Arzneimittel oder der Überwachung der Therapie. Hiermit können Medikationsfehler potenziell vermieden und die AMTS verbessert werden.

Mit dem 2015 verabschiedeten E-Health-Gesetz (17) wurde der Anspruch aller gesetzlich Versicherten auf die Ausstellung eines BMP schließlich auch rechtlich verankert. Patienten können einen Medikationsplan erhalten, wenn sie dauerhaft mindestens drei verordnete, systemisch wirkende Arzneimittel gleichzeitig anwenden (§ 31a SGB V – Medikationsplan).

¹⁶ Flick U, Kardorff von, E.: Qualitative Evaluationsforschung. In: Steinke I (Hrsg.). Qualitative Forschung. 10; Reinbek bei Hamburg: Rowohlt Taschenbuch Verlag, 2013; 238-250.

⁷ <https://www.akdae.de/AMTS/Koordinierungsgruppe/Protokolle/index.html>

¹⁷ Bundesanzeiger: Gesetz für sichere digitale Kommunikation und Anwendungen im Gesundheitswesen sowie zur Änderung weiterer Gesetze: http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&jumpTo=bgbl115s2408.pdf (letzter Zugriff: 23. Juli 2021). Bonn, 21. Dezember 2015.

<p>Medikationsplan</p> <p>Seite 1 von 1</p>	<p>für: Jürgen Wernersen geb. am: 24.03.1940</p> <p>ausgedruckt von: Praxis Dr. Michael Müller Schloßstr. 22, 10555 Berlin Tel: 030-1234567 E-Mail: dr.mueller@kbv-net.de</p> <p style="text-align: right;">ausgedruckt: 01.07.2018 12:00</p>	
--	---	---

Wirkstoff	Handelsname	Stärke	Form	morgens	mittags	abends	zur Nacht	Einheit	Hinweise	Grund
Metoprolol succinat	METOPROLOLSUCCINAT 1A 95MG	95 mg	RetTabl	1	0	0	0	Stück		Herz/Blutdruck
Ramipril	RAMIPRIL RATIOPHARM 5MG	5 mg	Tabl	1	0	0	0	Stück		Blutdruck
Insulin aspart	NOVORAPID PENFILL ZYLINAMP	100 E/ml	Amp	20	0	20	0	IE	Wechseln der Injektionsstellen, unmittelbar vor einer Mahlzeit spritzen	Diabetes
Simvastatin	SIMVA ARISTO 40MG	40 mg	Tabl	0	0	1	0	Stück		Blutfette

zu besonderen Zeiten anzuwendende Medikamente

Fentanyl	FENTANYL ABZ 75UG/H	0,075 mg/h	Pflast	alle drei Tage 1			Stück	auf wechselnde Stellen aufkleben	Schmerzen
----------	---------------------	------------	--------	------------------	--	--	-------	----------------------------------	-----------

Selbstmedikation

Johanniskraut-Trochenextrakt	LAIF 900 BALANCE	900 mg	Tabl	1	0	0	0	Stück		Stimmung
------------------------------	------------------	--------	------	---	---	---	---	-------	--	----------

Für Vollständigkeit und Aktualität des Medikationsplans wird keine Gewähr übernommen. "Medikationsplan-Factory" ihr EDV-Partner
de-DE Version 2.5

Abbildung 3: Muster des bundeseinheitlichen Medikationsplans (BMP) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV)
 (Quelle: https://www.kbv.de/media/sp/Beispiel_BMP_2018.pdf)

Die Implementierung des BMP in die Versorgungsroutine wurde im Rahmen der Aktionspläne AMTS in drei Modellprojekten hinsichtlich seiner Akzeptanz und Praktikabilität erprobt (MetropolMediplan 2016, Modellregion Erfurt und PRIMA). Die Projektergebnisse zeigen, dass der BMP bei Patienten und Angehörigen der Gesundheitsberufe grundsätzlich auf breite Akzeptanz stößt (18). Weiterentwicklungspotenzial wurde unter anderem im Hinblick auf die Umsetzung einer elektronischen Version des BMP aufgezeigt. Daneben wurde die Erkenntnis abgeleitet, dass komplexe Dosierschemata, etwa die einmal wöchentliche Gabe von Methotrexat-haltigen Arzneimitteln, nur unzureichend abzubilden sind. Weiterhin wurde auf Grundlage der Projektergebnisse die Empfehlung ausgesprochen, dass Prozesse, Zuständigkeiten und Verantwortlichkeiten von Ärzte- und Apothekerschaft bei der Erstellung und Aktualisierung des BMP definiert werden müssen (18). Diese Aspekte werden im Rahmen des Aktionsplans 2021–2024 mit der Umsetzung der Maßnahmen [38] „Durchführung eines Workshops zu neuen Möglichkeiten der interprofessionellen Zusammenarbeit bei der Medikationsanalyse und dem Medikationsmanagement vor dem Hintergrund elektronischer Hilfsmittel wie der elektronischen Patientenakte und dem elektronischem Medikationsplan“ und [39] „Forschungsprojekt mit begleitenden Workshops zur Abbildung komplexer Dosierungsschemata im Medikationsplan in Abstimmung mit den Vertragspartnern nach § 31a Absatz 4 Satz 1 SGB V“ aufgegriffen.

18 Dormann H, Maas R, Eickhoff C et al.: [Standardized national medication plan: The pilot projects MetropolMediplan 2016, model region Erfurt, and PRIMA]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2018; 61: 1093-1102.

Praxisbeispiel 2: Informationsportal „Embryotox“

Die Arzneimitteltherapie während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kinderwunsch bedarf einer besonderen Nutzen-Risiko-Abwägung. Schließlich betrifft sie neben der Schwangeren auch das Ungeborene. Auf der einen Seite sollen möglicherweise krankheitsbedingte Auswirkungen auf den Embryo mit einer Therapie verhindert werden. Auf der anderen Seite sind Arzneimittel in den meisten Fällen für Schwangere nicht zugelassen. Die Entscheidung für oder gegen eine Arzneimitteltherapie zur Behandlung von erkrankten Schwangeren erfolgt demnach in Abwägung des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstands im Hinblick auf Wirksamkeit und Unbedenklichkeit gegenüber dem Risiko, welches mit einer Nicht-Behandlung einhergeht. Genau an dieser Stelle knüpft das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie (Embryotox)⁸ mit seinem Beratungs- und Informationsangebot an. Ziel ist es, evidenzbasierte Entscheidungen im Praxisalltag zu erleichtern und die AMTS bei der Behandlung von Schwangeren, Stillenden und Frauen mit Kinderwunsch zu verbessern.

Im Jahr 2008 wurde die Rechercheplattform „www.embryotox.de“ eröffnet und für das Fachpublikum sowie für die interessierte Öffentlichkeit zugänglich gemacht (Abbildung 4). Die Startfinanzierung erfolgte unter anderem im Rahmen des Aktionsplans AMTS durch das BMG. Das Portal bietet laufend aktualisierte Risikobewertungen zu über 400 Wirkstoffen mit Informationen über Erfahrungen in der Schwangerschaft sowie evidenzbasierten Empfehlungen zur Anwendung der Arzneimittel bei Schwangeren und Stillenden. Inzwischen hat die Homepage täglich bis zu 11.500 Besucher zu verzeichnen, was die Bedeutung und Reichweite des Informationsportals unterstreicht (19).

⁸ <https://www.embryotox.de/>

¹⁹ Schaefer C: [Drug safety in pregnancy - a particular challenge]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2018; 61: 1129-1138.

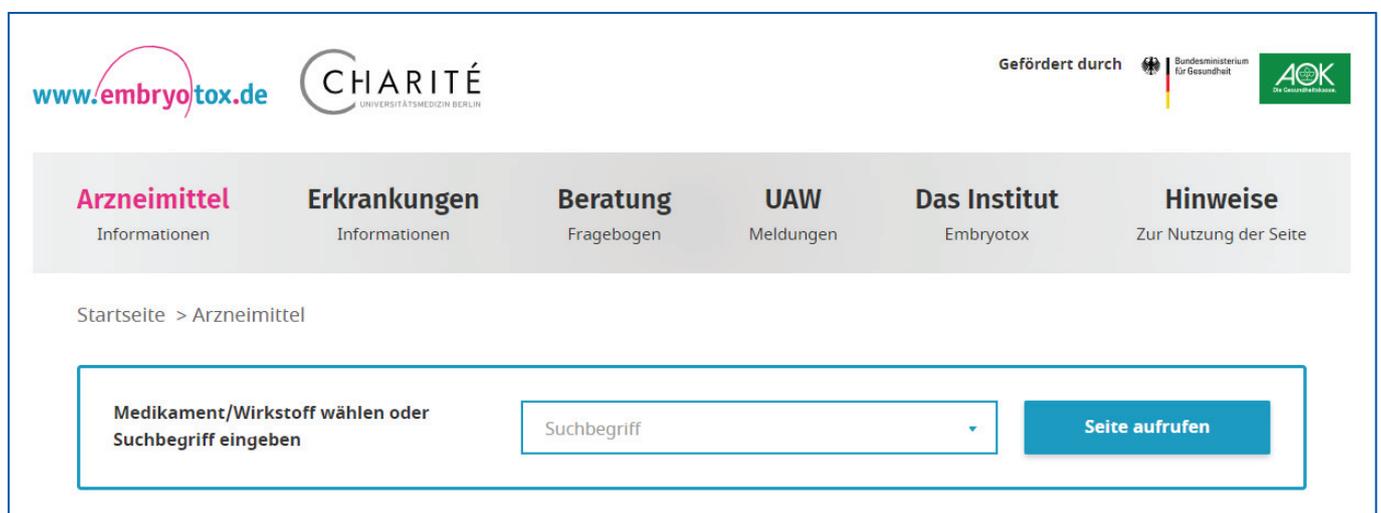


Abbildung 4: Screenshot der Rechercheplattform „Embryotox“ (Quelle: <https://www.embryotox.de/medikamente/>)

Auch mit dem Aktionsplan AMTS 2021–2024 wird die besondere Patientengruppe der Schwangeren, Stillenden und Frauen mit Kinderwunsch bedacht. Unter Federführung des Embryotox soll Informationsmaterial zur Arzneimitteltherapie für Frauen im gebärfähigen Alter, in Schwangerschaft und Stillzeit entwickelt werden. Zudem ist geplant, die Aktualisierung des Internetauftritts der Embryotox-Datenbank zu fördern.⁹

⁹ Umsetzung der Maßnahmen [2] und [18] des Aktionsplans AMTS 2021–2024

Praxisbeispiel 3:

Evidenzbasierte Arzneimitteldatenbank „Kinderformularium“

Eine weitere besondere Patientengruppe bilden Kinder und Jugendliche. Therapieentscheidungen in der Kinder- und Jugendmedizin müssen vor dem Hintergrund grundlegender Herausforderungen getroffen werden. Arzneimittel sind nicht immer für alle Altersgruppen und Indikationen zugelassen und es fehlen kinderspezifische Dosierungsangaben und Darreichungsformen. Infolgedessen erfolgt die Arzneimittelbehandlung bei Kindern und Jugendlichen nicht selten im so genannten „Off-label-Bereich“. Die Anwendung der Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen außerhalb der Zulassung kann auf der einen Seite das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen und Medikationsfehlern erhöhen, ist aber auf der anderen Seite häufig die einzige Therapieoption (20;21).

Mit der Einführung der evidenzbasierten Arzneimitteldatenbank „Kinderformularium“, soll die AMTS bei der Anwendung von Arzneimitteln im Kindes- und Jugendalter verbessert werden (Abbildung 5). Die Entwicklung der Datenbank wurde im Rahmen der Aktionspläne AMTS angestoßen und ist schließlich seit Januar 2021 für Angehörige der Gesundheitsberufe via DocCheck-Zugang freigeschaltet. In der Rechercheplattform werden Wirkstoffmonographien mit evidenzbasierten Informationen unter anderem über den Zulassungsstatus, die Pharmakodynamik und -kinetik, Dosierungsempfehlungen, UAW, klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen sowie Kontraindikationen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bereitgestellt. Aktuell umfasst die Datenbank etwa 750 strukturierte Wirkstoffmonographien, die auf Grundlage systematischer Recherchen der Primärliteratur erstellt und von einem unabhängigen Expertengremium auf die Gegebenheiten in Deutschland geprüft und angepasst wurden.

- 20 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; Paul-Ehrlich-Institut: Das Kinderformularium.de - evidenzbasierte Informationen zur Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2021; 12: 27-28.
- 21 Erdlenbruch B: Mehr Sicherheit bei der Verordnung von Arzneimitteln für Kinder. Monatszeitschr Kinderheilkd 2021; 169: 395-397.

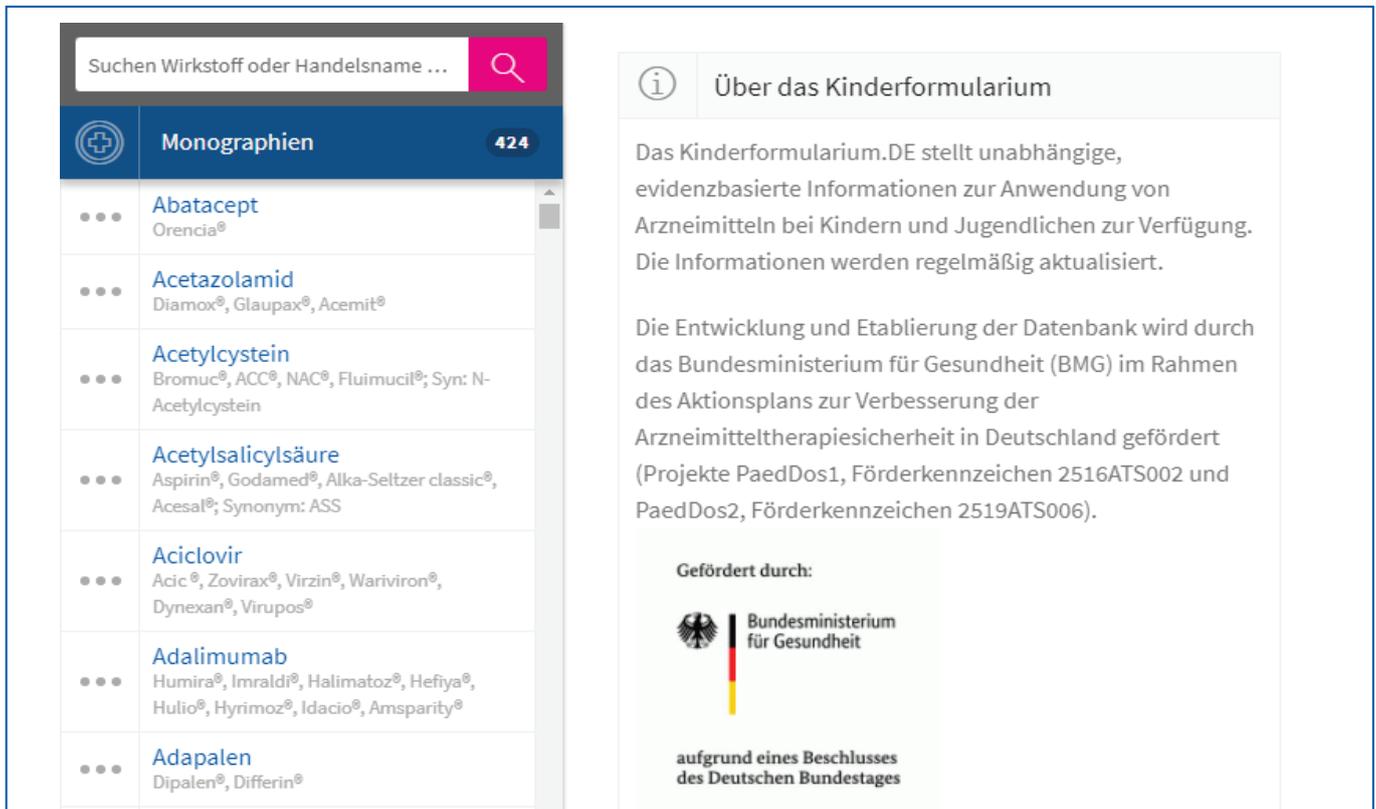


Abbildung 5: Screenshot der Arzneimitteldatenbank „Kinderformularium.DE“ (Quelle: <https://kinderformularium.de/>)

Im Aktionsplan 2021–2024 ist vorgesehen, die Arzneimitteldatenbank weiterzuentwickeln und deren Bekanntmachung zu fördern sowie Standards zur Verdünnung und zum Teilen von Arzneimitteln, die zur Anwendung bei Kindern bestimmt sind, zu erstellen.¹⁰

Praxisbeispiel 4: PRISCUS-Liste und AMTS-Merkkarte

Die Verbesserung der AMTS bei der Behandlung älterer Patienten und der Bewohner in Alten- und Pflegeheimen waren schon von Beginn an bedeutsame Anknüpfungspunkte in den Aktionsplänen AMTS.

Bereits mit dem ersten Aktionsplan wurde die Erarbeitung der so genannten PRISCUS-Liste gefördert (22).¹¹ Die Anwendung bestimmter Arzneimittel bergen bei älteren Patienten das Risiko, UAW hervorzurufen und gelten daher für diese besondere Patientengruppe als potenziell inadäquate Medikation (PIM). Die für Deutschland entwickelten PRISCUS-Medikationsempfehlungen sollen als Entscheidungshilfe für die behandelnden Ärzte und als Unterstützung der Apotheker bei der Information und Beratung verstanden werden. Die Liste macht auf die besonderen Probleme bei der Arzneimitteltherapie älterer Menschen aufmerksam und gibt Hinweise über Arzneimittel, die nach Möglichkeit vermieden werden sollen. Weiterhin zeigt sie mögliche Bedenken, Therapiealternativen sowie Maßnahmen auf, falls das Arzneimittel dennoch angewendet werden soll. Dass diese vor mehr als zehn Jahren angestoßene Initiative seine Wirkung zeigt, verdeutlicht eine aktuelle Veröffentlichung des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung (Zi), nach der ein Rückgang der Verordnung von PIM-Arzneimitteln bei gesetzlich Versicherten Patienten über 65 Jahre festzustellen ist (23). Derzeit wird die PRISCUS-Liste aktualisiert und soll demnächst unter <https://www.priscus2-0.de/> veröffentlicht werden.¹²

Zur Optimierung der Arzneimitteltherapie in Alten- und Pflegeheimen wurde im Rahmen der Aktionspläne AMTS unter anderem das AMTS-AMPEL-Projekt¹³ gefördert. Aus den Ergebnissen des Modellprojekts ist abzuleiten, dass gezielte multiprofessionelle Interventionen die Qualität der Medikation verbessern können und für Risiken im Medikationsprozess sensibilisieren (24;25). Den teilnehmenden Heimen wurde u. a. die so genannte „AMTS-Merkkarte“ als Arbeitshilfe zur Verfügung gestellt (Abbildung 6). Hierbei handelt es sich um eine Zusammenstellung wichtiger Informationen im Zusammenhang mit UAW bei älteren Patienten in Einrichtungen der Langzeitpflege. Den unterschiedlichen Abschnitten der Merkkarte können Hinweise auf mögliche arzneimittelinduzierte Symptome, über Arzneimittel mit hohem Nebenwirkungsrisiko, Empfehlungen bezüglich des besonderen Monitorings und die Erinnerung, die gesamte Medikation des Patienten einmal jährlich zu überprüfen, entnommen werden. Die Arbeitshilfe soll Ärzte, Apotheker, Angehörige der Pflegeberufe und ggf. pflegende Dritte gleichermaßen bei der Versorgung der Heimbewohner unterstützen. Auf einem Workshop, der im Rahmen des Aktionsplans AMTS 2016–2020 durchgeführt wurde, haben Experten die bisherigen Erkenntnisse aus AMTS-Projekten in Heimen diskutiert.¹⁴ Im Ergebnis wurde deutlich, dass die Verbesserung der AMTS in Heimen u. a. durch interprofessionelle Zusammenarbeit, effektive Kommunikation aller am Medikationsprozess Beteiligten und weiterer Forschung auf diesem Gebiet gefördert werden könnte. Mit den auf dem Workshop vorgestellten Projekten zum Thema „AMTS in Heimen“ konnte gezeigt werden, dass Kommunikationshilfen, wie die

¹⁰ Umsetzung der Maßnahmen [19] und [34] des Aktionsplans AMTS 2021–2024

²² Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA: Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 543-551.

²³ Blasius H: Priscus-Liste zeigt Wirkung: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2021/07/13/priscus-liste-zeigt-wirkung/chapter:2> (letzter Zugriff: 23. Juli 2021). DAZ online 2021.

¹¹ Umsetzung der Maßnahme [29] des Aktionsplans AMTS 2008–2009

¹² https://www.priscus2-0.de/fileadmin/media/Publikationen/PRISCUS_Euro_DURG2020_20200220.pdf

²⁴ Jaehde U, Thürmann P: [Medication safety for nursing home residents]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2018; 61: 1111-1118.

²⁵ Thürmann PJ, U.: Abschlussbericht zum Projekt: Arzneimitteltherapiesicherheit in Alten- und Pflegeheimen: Querschnittsanalyse und Machbarkeit eines multidisziplinären Ansatzes, Laufzeit 01.01.2009-31.07.2010: <https://www.klinische-pharmazie.info/mitarbeiter/ag-jaehde/forschung/amts-ampel/amts-abschlussbericht> (letzter Zugriff: 23. Juli 2021). Wuppertal, Bonn 2010.

¹³ <https://www.amts-ampel.de/>

¹⁴ Umsetzung der Maßnahme [28] des Aktionsplans AMTS 2016–2020

„AMTS-Merkkarte“, zur erfolgreichen Zusammenarbeit und zur sicheren Versorgung der Heimbewohner beitragen können. Die Bundesapothekerkammer hat die „AMTS-Merkkarte“ in ihren aktualisierten Empfehlungen zur Qualitätssicherung der „Versorgung der Bewohner von Heimen“ aufgenommen (26).

26 Bundesapothekerkammer: Empfehlungen der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung. Versorgung der Bewohner von Heimen: https://www.abda.de/fileadmin/user_upload/assets/Praktische_Hilfen/Leitlinien/Heimversorgung/LL_Heimversorgung.pdf (letzter Zugriff: 8. Juli 2021). Stand der Revision: 26. November 2020.



AMTS

Gefördert durch:
Arbeitsministerium
für Gesundheit
Bundesministerium
für Gesundheit

ausgehend von dem Beschluss
des Deutschen Bundestages



Arbeitsministerium
für Gesundheit

Hinweise auf mögliche arzneimittelinduzierte Symptome

Arzneimittelinduzierte Symptome	Verdächtige Arzneimittel
- Starke und anhaltende Sedierung - Sturzgefahr	- insbesondere langwirksame Benzodiazepine (BZD) u. a. Tranquillantien - Antihypertensiva - (Trizyklische) Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Doxepin, Mirtazapin) - NSAR
Kognitionsstörungen: - Delir - Somnolenz - Demenz	- Benzodiazepine - Trizyklische Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Doxepin) - Neuroleptika
- Übelkeit - Erbrechen - Magenschmerzen - Obstipation	- Antibiotika - NSAR - Herzglykoside - Opioide

Arzneimittel mit hohem Nebenwirkungsrisiko ► möglichst vermeiden oder SEHR niedrig dosieren

Zu vermeidende Arzneimittel	Begründungen	Alternativen/Dosierung
Langwirksame Benzodiazepine (BZD): - Nitrazepam - Diazepam - Flurazepam	- starke und anhaltende Sedierung - Sturzgefahr	- BZD ausschleichen - evtl. sedierendes Neuroleptikum niedrig dosiert (z. B. Melperon) - ggf. kurzwirksame BZD wie Oxazepam ≤ 30mg/d - Zolpidem ≤ 5mg/d
Trizyklische Antidepressiva	- anticholinerge Wirkungen - Orthostase - Sturzgefahr	SSRI (z. B. Citalopram 10mg für Patienten ab 65 Jahren)
Metoclopramid (MCP) zur langfristigen Einnahme	extrapyramidale Symptome (EPS)	Domperidon
- Parallele Gabe von 2 und mehr Neuroleptika - Parallele Gabe von 3 und mehr Psychopharmaka	erhöhte Sturzgefahr	

Besonderes Monitoring bei Verordnung von...

Arzneimittel	Begründungen	Dosierung/Monitoring
Risperidon	- EPS - Verwirrtheit - Sturzgefahr - Thromboserisiko in Kombination mit Furosemid!	- mit 0,5mg/d beginnen, max. 1mg/d - akut: Haloperidol
Mirtazapin	- Orthostase - Sedierung	Sturzprotokolle
Herzglykoside	Intoxikationsgefahr: - Übelkeit, Erbrechen - Herzrhythmusstörungen - Verwirrtheit	- nur bei Vorhofflimmern + Herzinsuffizienz - Digoxin max. 0,001mg/kg KG - Digoxin: 0,125mg/d + nur unter Kontrolle der Nierenfunktion!
NSAR	- erhöhtes Magenblutungsrisiko - Nierenversagen	Pflegekraft fragen nach: Zeichen gastrointestinaler Unverträglichkeit
Opioide	- ZNS-Nebenwirkungen - Cave! Kombination mit Psychopharmaka - Obstipation	Pflegekraft fragen nach: Verordnung von Laxantien
Diuretika (insbesondere Schleifendiuretika)	- Exsikkose - Elektrolytstörungen - Sturzgefahr	Pflegekraft fragen nach: Zeichen der Exsikkose, Somnolenz, Stürze, Kontrolle der Elektrolyte 1 mal jährlich

Monitoring von Laborwerten und Vitalzeichen

Serum-Kreatinin	mind. 1 mal jährlich insbesondere bei Verordnung von Diuretika, ACE-Hemmer/AT1-Blocker/Aliskiren, NSAR, Digoxin
Blutspiegel messen	mind. 1 mal jährlich und nach Dosisänderungen Digoxin, Digitoxin, Theophyllin, Amiodaron, Carbamazepin, Phenytoin, Valproinsäure
Blutdruck, Puls, Sturzprotokolle	nach Neuverordnung bzw. Dosisänderungen von Antihypertensiva
Indikationsüberprüfung	mind. 2 mal jährlich bei Antidepressiva, NSAR, PPI nach 6 Wochen bei Verordnungen von Neuroleptika

Vollständige Überprüfung der gesamten Arzneimittel 1 mal jährlich

NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika SSRI = Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer EPS = extrapyramidale Symptome PPI = Protonenpumpen-Inhibitoren

Abbildung 6: AMTS-Merkkarte als Arbeitshilfe des AMTS-AMPEL-Projektes (Quelle: https://www.amts-ampel.de/fileadmin/img/downloads/AMTS-Karte_final.pdf)

Schlussfolgerungen und weiterer Handlungsbedarf

Die vorstehende Betrachtung veranschaulicht: Die Aktionspläne mit den darin aufgeführten Maßnahmen zeigen vielfältige Ansätze zur Verbesserung der AMTS auf. Dies erfolgt im hochkomplexen Feld der Gesundheitsversorgung in Deutschland. Die Reichweite, Effekte und erfolgreiche Umsetzung von Maßnahmen der Aktionspläne AMTS können nur beispielhaft anhand der gewählten Themenbereiche und Praxisbeispiele beleuchtet werden. Insgesamt haben die Aktionspläne AMTS zahlreiche Lösungsansätze zur Verbesserung der AMTS hervorgebracht und können als wichtige Impulsgeber im Gesundheitswesen verstanden werden.

Die Gesundheitsversorgung der Patienten in Deutschland erfolgt in einem sich ständig weiterentwickelnden System mit unterschiedlichen Akteuren des Gesundheitswesens. Diese Dynamik spiegelt sich auch in den Aktionsplänen AMTS wider. Themenschwerpunkte

verlagern sich und es wird erneuter bzw. zusätzlicher Handlungsbedarf in bestimmten Bereichen festgestellt. Besonders deutlich wird dies mit Blick auf die Digitalisierung im Gesundheitswesen. Spielten Lösungsansätze im Bereich der Gesundheits-IT zwar schon zu Beginn der Aktionspläne AMTS eine Rolle, erhält die Digitalisierung durch die Bestrebungen des BMG doch erst in den letzten Jahren einen erheblichen Schub. Die Bedeutung der AMTS in den von der Gematik entwickelten Anwendungen in der Gesundheitsversorgung und die damit verbundenen Herausforderungen bei der Einführung und Weiterentwicklung, sind nicht unerheblich. Die elektronische Patientenakte, der elektronische Medikationsplan und das elektronische Rezept müssen auch aus der AMTS-Perspektive evaluiert und weiterentwickelt werden. Der Medikationsprozess im ambulanten und stationären Sektor sowie in der sektorenübergreifenden Versorgung wird sich zudem an die digitalisierten Abläufe anpassen und es werden sich neue Anknüpfungspunkte der interprofessionellen Zusammenarbeit herausbilden. Patienten müssen sich im digitalisierten Gesundheitssystem zurechtfinden und in dieser Hinsicht in ihrer Gesundheitskompetenz gestärkt werden.

Der aufgezeigte Handlungsbedarf ist neben weiteren wichtigen Themen Gegenstand des Aktionsplans AMTS 2021–2024. Damit wird deutlich: Das Gesamtprojekt „Aktionsplan AMTS“ ist mehr denn je ein bedeutsames Instrument im Gesundheitswesen, um adäquat auf veränderte Bedingungen zu reagieren und gemeinsam mit allen Akteuren die Sicherheit der Arzneimitteltherapie und damit die Patientensicherheit zu verbessern.

Fazit für die Praxis

Aus den Aktionsplänen AMTS hervorgegangene AMTS-Werkzeuge tragen dazu bei, die Arzneimitteltherapie der Patienten in der Routineversorgung sicherer zu machen. Insbesondere die Ausstellung des Medikationsplans und die Berücksichtigung dieser Angaben bei der Verordnung von Arzneimitteln sowie bei der Information und Beratung der Patienten über ihre Arzneimitteltherapie ist für die Versorgung der Patienten mit Multimedikation essenziell, um die AMTS zu gewährleisten. Für besondere Patientengruppen wie Schwangere und Stillende, Kinder und Jugendliche sowie ältere Patienten bieten die Informationsplattformen „Embryotox.de“ und „Kinderformularium.de“ sowie die PRISCUS-Liste evidenzbasierte Grundlagen für die jeweilige Therapieentscheidung.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autorinnen verneint.

Dipl. Pharm. Birgit Vogt, MSc, Berlin

Karoline Luzar, Berlin

ap-amts@akdae.de

Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Antibiotika und oralen Kontrazeptiva

Zusammenfassung

Arzneimittelwechselwirkungen können für Patienten von bedeutender klinischer Relevanz sein. Sie können zu Unverträglichkeiten oder zum Wirkungsverlust führen. Ein beschleunigter Metabolismus oraler Kontrazeptiva induziert durch das Antibiotikum Rifampicin kann zum Verlust der empfängnisverhütenden Wirkung führen. Im Gegensatz zu Rifampicin zeigte die bisherige Datenlage kein absolut gesichertes, klinisch relevantes Wechselwirkungsrisiko für andere Antibiotika ohne bedeutende enzyminduzierende Effekte. Pillenversagen unter solchen Antibiotika ist aber durchaus im Einzelfall möglich, auch wenn das Risiko insgesamt sehr gering ist und sich nicht signifikant von der normalen Versagerrate unterscheidet. Aktuelle Daten einer Analyse von Berichten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen des britischen Meldesystems „Yellow Cards“ machen neuerlich darauf aufmerksam, dass die Einnahme auch von nicht enzyminduzierenden Antibiotika die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva herabsetzen könnte. Ungewollte Schwangerschaften sind auch hier möglich und können keinesfalls unter Antibiotika ausgeschlossen werden. Besondere Vorsicht ist ratsam, um ungewollte Schwangerschaften zu vermeiden. Die Empfehlung zusätzlicher Vorsichtsmaßnahmen bei einer gleichzeitigen Anwendung von Antibiotika und hormonellen Kontrazeptiva ist angebracht, um eine Schwangerschaft zu vermeiden.

In Deutschland gehören orale hormonelle Kontrazeptiva zu den am häufigsten verwendeten Verhütungsmethoden bei Frauen im fertilen Alter. Im Jahr 2019 wurden in Deutschland mehr als 250 Millionen definierte Tagesdosen auf Kosten der gesetzlichen Krankenversicherungen abgegeben (1).

Die Wirkung von Hormonen kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden. Neben Ernährung, Rauchen und Alkohol kann die pharmakologische Wirkung der Hormone auch durch Arzneimittel verändert werden, die Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva kann verstärkt oder vermindert werden. Bei den Wechselwirkungen mit oralen Kontrazeptiva steht die verminderte Wirkung im Vordergrund, da dies zu einer herabgesetzten kontrazeptiven Sicherheit führen kann und somit zu unerwünschten Schwangerschaften. Das Versagen der Kontrazeption aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen ist immer ein Problem. Auf der anderen Seite sind unter der Anwendung von oralen Kontrazeptiva aber auch verstärkte Wirkungen von praktischer Bedeutung, da hormonbedingte Nebenwirkungen wie Blutungsstörungen häufiger auftreten können. Um Arzneimittelwechselwirkungen zu verstehen und deren praktische Bedeutung zu bewerten, sind Mechanismen der Interaktionen zu betrachten. Pharmakokinetische Interaktionen, welche Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Elimination von Arzneimitteln betreffen, werden von pharmakodynamischen Interaktionen unterschieden. Wichtige und häufige Interaktionsmöglichkeiten erfolgen auf der Ebene der Metabolisierung von Arzneimitteln. Der Metabolismus von Arzneimitteln kann über eine Enzymhemmung verlangsamt oder über eine Enzyminduktion beschleunigt werden, wodurch es zur Verstärkung oder zur Abschwächung der pharmakologischen Wirkungen kommen kann.

Farker, K.

Emons, G.

Literatur

- 1 Strowitzki T: Sexualhormone. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2020. Berlin: Springer-Verlag, 2020; 833-848.

Für hormonelle Kontrazeptiva spielen hauptsächlich pharmakokinetische Interaktionen eine wesentliche Rolle. Für unerwünschten Wirkungen ist häufig die starke und dauerhafte Induktion des CYP3A4, eines der menschlichen Schlüsselenzyme bei der Verstoffwechslung vieler körperfremder Stoffe, verantwortlich. Für Sexualhormone als Substrate des Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzym 3A4 sind Induktoren von CYP3A4 deshalb besonders klinisch relevant. Zu Induktoren von CYP3A4 zählen Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin oder Rifampicin sowie auch das pflanzliche Johanneskraut, um einige relevante Arzneimittel an dieser Stelle beispielhaft zu nennen. Durch Enzyminduktion hervorgerufene reduzierte Hormonspiegel können zum Wirkungsverlust hormoneller Kontrazeptiva führen. Ein Wirkungsverlust mit resultierender ungewollter Schwangerschaft ist insbesondere bei solchen CYP3A4-Induktoren möglich.

Sehr gut bekannt sind Wechselwirkungen zwischen einigen Antiepileptika und hormonellen Kontrazeptiva sowie auch zwischen Rifampicin und Rifabutin und hormonellen Kontrazeptiva. Rifampicine (Rifampicin, Rifabutin) sind Antibiotika, die zur Tuberkulosebehandlung dienen. Darüber hinaus ist Rifampicin in Kombination mit anderen antimykobakteriellen Wirkstoffen aber auch zur Behandlung von atypischen Mykobakteriosen und der Lepra indiziert. Außerdem wird es zur Prophylaxe der Meningokokken-Meningitis und als Kombinationspartner bei der Therapie von MRSA-Infektionen sowie bei Protheseninfektionen mit Staphylokokken eingesetzt. Rifabutin hat bei atypischen Mykobakteriosen besondere Bedeutung erlangt.

Klassische CYP3A4-enzyminduzierende Antiepileptika wie Barbiturate, Phenytoin oder das zur Klasse der Dibenzazepine gehörende Carbamazepin können zu klinisch relevanten Wechselwirkungen mit oralen Kontrazeptiva führen und so das Risiko ungeplanter Schwangerschaften mehrfach erhöhen (2;3). Bei Verschreibung von Antiepileptika ist dringend auf unerwünschte Arzneimittelwechselwirkungen mit oralen Kontrazeptiva hinzuweisen, da viele Antiepileptika, vor allem Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin das CYP-P450-Enzymsystem induzieren und somit die Bioverfügbarkeit der Sexualhormone reduzieren können. Folgendlich können ungewollte Schwangerschaften hierdurch entstehen.

Rifampicin – ein Antibiotikum mit hohem Interaktionspotenzial

Rifampicin ist für sein hohes metabolisches Interaktionspotenzial bekannt. Wie Antiepileptika induziert Rifampicin das CYP-Enzymsystem; es ist ein wichtiger und klassischer Induktor von beispielweise CYP3A4. Auch das p-Glykoprotein wird durch Rifampicin induziert. Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Rifampicin-Derivaten (Rifampicin, Rifabutin) und hormonellen Kontrazeptiva sind gut bekannt. Der beschleunigte enzymatische Abbau der Gestagen- und Estrogenderivate führt zu einer Reduktion der Exposition und so zu einem gesteigerten Risiko für einen Wirkungsverlust (4). Infolge einer eingeschränkten Wirksamkeit kann es zu einer verminderten Sicherheit einer Kontrazeption mit ungewollten Schwangerschaften kommen.

Frauen, die ein enzyminduzierendes Arzneimittel verschrieben bekommen, müssen beraten werden, eine zuverlässige Kontrazeption anzuwenden, die durch Enzyminduktion unbeeinflusst ist. Deshalb sollte die Kontrazeption mit anderen sichereren Methoden ergänzt oder ersetzt werden, wenn potenziell induzierende Arzneimittel bei Frauen unter hormoneller Kontrazeption indiziert sind. Dies ist auch in der S3-Leitlinie der AWMF zur

2 Coulam CB, Annegers JK: Do anticonvulsants reduce the efficacy of oral contraceptives? *Epilepsia* 1979; 20: 519-525.

3 Kaneko S: Pregnancy and quality of life in women with epilepsy. *Clin Ther* 1998; 20 (Suppl. A): A30-A47; discussion A58-A60.

4 Simmons KB, Haddad LB, Nanda K, Curtis KM: Drug interactions between rifampicin antibiotics and hormonal contraception: a systematic review. *BJOG* 2018; 125: 804-811.

hormonellen Empfängnisverhütung als konsensbasierte Empfehlung und Statement fixiert. Frauen, die die Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva bei gleichzeitiger Kurztherapie (≤ 2 Monate) von enzyminduzierenden Medikamenten nicht beenden möchten, sollten kombinierte orale Kontrazeptiva mit 30 μg Ethinylestradiol, Hormonpflaster oder Vaginalring mit zusätzlichen Barrieremethoden kombinieren. Auch 28 Tage nach Absetzen des enzyminduzierenden Medikamentes sollten zusätzliche Verhütungsmethoden angewendet werden (5).

Als unspezifische Enzyminduktoren steigern die Rifamycine Rifampicin und Rifabutin die Hydroxylierung von Ethinylestradiol zwei- bis vierfach. Die Folge kann ein Abfall des Plasmaspiegels um 40–80 % sein. Zyklusstörungen und eine Ovulationsrate von 30–50 % trotz der Einnahme oraler Kontrazeptiva wurden aufgezeigt (6).

Wie sieht es bei anderen Antibiotika aus?

Bei anderen Antibiotika herrscht Unsicherheit. Antibiotika ohne CYP3A4-Enzyminduktion können zwar theoretisch den enterohepatischen Kreislauf der hormonellen Kontrazeptiva stören. Tatsächlich sind davon allerdings nur wenige Frauen betroffen (7;8). Studien belegen, dass das Risiko eines Pillenversagens unter Antibiotika ohne CYP-Enzyminduktion insgesamt sehr gering ist und sich nicht signifikant von der normalen Versagerrate unterscheidet (1,2–1,6 % gegenüber 1,0 % ohne Antibiotika) (9).

Verschiedene Einzelfallberichte zeigen, dass auch unter Antibiotika unerwartete Schwangerschaften auftreten können. Im Gegensatz zu Rifamycin-Derivaten zeigt die aktuelle Datenlage basierend auf klinischen und pharmakokinetischen Studien allerdings kein gesichertes klinisch relevantes Arzneimittelwechselwirkungsrisiko zwischen anderen Antibiotika und hormonellen Kontrazeptiva (10).

Anekdotische Berichte oder retrospektive Analysen zu Pillenanwenderinnen liegen vor, die während einer antibiotischen Therapie (keine Rifamycin-Antibiotika) unter Pilleneinnahme schwanger geworden sind. Der Mechanismus ist bisher nicht restlos geklärt worden. Wichtig ist, dass unter Antibiotika kein Erbrechen oder Durchfall auftreten darf, denn Diarrhö oder Emesis kann die Resorption der Kontrazeptiva stören, was zu einem relevanten Wirkungsverlust der hormonellen Kontrazeption führen könnte. Bei Erbrechen oder Durchfall sollte immer von einer verminderten Sicherheit oraler Kontrazeption ausgegangen werden.

Festzuhalten wäre, eine Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs durch Schädigung der Darmflora durch Antibiotika könnte als mögliche Erklärung für eine verminderte Wirksamkeit der Kontrazeptiva vermutet werden. Solange die Resorption oraler Kontrazeptiva durch antibiotikaassoziierte Enterokolitiden mit Diarrhöen oder Emesis allerdings nicht gestört wird, ist bei Antibiotika ohne enzyminduzierende Effekte (Nicht-Rifamycin-Antibiotika) nicht von einem relevanten Wirkungsverlust der hormonellen Kontrazeption auszugehen.

Eine 2021 publizierte Analyse (Epub 2020) macht neuerlich darauf aufmerksam, dass eine Einnahme von Antibiotika die Wirksamkeit hormoneller Verhütungsmittel herabsetzen könnte (11). Die Daten hier weisen darauf hin, dass es unter Antibiotikaeinnahme siebenmal häufiger zu einer ungewollten Schwangerschaft kam (11). Die neue Publikation trägt möglicherweise zur weiteren Verunsicherung bei Antibiotika bei. Diese Analyse, im Fol-

5 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG): S3-Leitlinie Hormonelle Empfängnisverhütung: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-015.html> (letzter Zugriff: 27. Oktober 2021). AWMF-Registernummer: 015/015. Version 1.2, September 2020.

6 Barditch-Crovo P, Trapnell CB, Ette E et al.: The effects of rifampicin and rifabutin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 428-438.

7 Archer JS, Archer DF: Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction: a myth debunked. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 917-923.

8 Dickinson BD, Altmann RD, Nielsen NH et al.: Drug interactions between oral contraceptives and antibiotics. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 853-860.

9 Donnerer J: Wechselwirkungen der hormonellen Kontrazeptiva. *Gynäkologe* 2011; 44: 31-36.

10 Simmons KB, Haddad LB, Nanda K, Curtis KM: Drug interactions between non-rifamycin antibiotics and hormonal contraception: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: 88-97.

11 Aronson JK, Ferner RE: Analysis of reports of unintended pregnancies associated with the combined use of non-enzym-inducing antibiotics and hormonal contraceptives. *BMJ Evid Based Med* 2021; 26: 112-113.

genden etwas näher vorgestellt, basiert auf Berichten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen des britischen Meldesystems (sogenannte „Yellow Cards“). Ärzte und Patienten können hier der Arzneimittelbehörde des Vereinigten Königreichs Verdachtsfälle von Nebenwirkungen melden. Verglichen wurde in dieser Analyse wie häufig es unter Einnahme von (nicht enzyminduzierenden) Antibiotika, enzyminduzierenden Medikamenten und Kontrollmedikamenten zu unerwünschten Schwangerschaften kam.

Folgende drei Gruppen von Arzneimitteln wurden hierzu analysiert:

- Antibiotika: neun häufig verwendete nicht enzyminduzierende antibakterielle Wirkstoffe Amoxicillin, Ampicillin, Cephalexin, Ciprofloxacin, Erythromycin, Metronidazol, Nitrofurantoin, Oxytetracyclin, Trimetoprim (Gruppe A),
- enzyminduzierende Wirkstoffe, sogenannte Positivkontrollen, von denen bekannt ist, dass sie die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva verringern: Carbamazepin, Escitalopram, Griseofulvin, Nevirapin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Rifabutin, Rifampicin, Ritonavir, Topiramid (Gruppe B),
- Kontrollmedikamente: Medikamente, die üblicherweise von Frauen im gebärfähigen Alter eingenommen werden, die zufällig ausgewählt wurden und von denen nicht zu erwarten ist, dass sie die Wirksamkeit der oralen Kontrazeptiva verändern: Citalopram, Ibuprofen, Lansoprazol, Loperamid, Loratadin, Paracetamol, Propranolol, Theophyllin, Zolpidem (Gruppe C).

Insgesamt wurden in dieser Analyse von Aronson und Ferner 173.073 Spontanberichte der Jahre 1963–2018 ausgewertet:

- Antibiotika (Gruppe A): 74.623 Spontanberichte
- enzyminduzierende Wirkstoffe, sog. Positivkontrollen (Gruppe B): 32.872 Spontanberichte
- Kontrollmedikamente: 65.578 Spontanberichte

Es wurden 46 Berichte über ungewollte Schwangerschaften unter Antibiotika (Gruppe A) (62 per 100.000, 95 % Konfidenzintervall [CI] 44–79), 39 Berichte über ungewollte Schwangerschaften unter enzyminduzierenden Wirkstoffen (Gruppe B) (119 pro 100.000, 95 % CI 81–156) und 6 Berichte über ungewollte Schwangerschaften in der Kontrollgruppe (Gruppe C) (9 pro 100.000, 95 % CI 2–16) gefunden. Unter Antibiotikaeinnahme (Amoxicillin, Ampicillin, Cephalexin, Ciprofloxacin, Erythromycin, Metronidazol, Nitrofurantoin, Oxytetracyclin, Trimetoprim) kam es in dieser aktuellen Analyse siebenmal häufiger zu ungewollten Schwangerschaften, unter enzyminduzierenden Medikamenten lag die Rate 13-mal höher.

Diese Analyse liefert ein erneutes Signal, dass antibakterielle Wirkstoffe die Effektivität von hormonellen Kontrazeptiva reduzieren könnten. Frauen, die die Pille nehmen, sollten darauf aufmerksam gemacht werden. Von den Autoren dieser Studie wird allerdings einschränkend angeführt, dass aus den Berechnungen unmöglich auf absolute Risiken unter Antibiotika geschlossen werden kann. Das Risiko variiert von Frau zu Frau.

Aussagen bezüglich der Mechanismen sind durch Spontanberichte zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen nicht möglich und lassen sich dadurch auch nicht klären. Eine Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs durch Schädigung der Darmflora durch

Einnahme von Antibiotika könnte als mögliche Erklärung für die verminderte Wirksamkeit der Kontrazeptiva vermutet werden. Solange die Resorption der Kontrazeptiva durch antibiotikaassoziierte Enterokolitiden mit Diarrhöen oder Emesis aber nicht wesentlich gestört wird, ist bei Nicht-Rifamycin-Antibiotika nicht sicher von einem relevanten Wirkungsverlust der hormonellen Kontrazeption auszugehen.

Die Analyse zeigt, dass enzyminduzierende Arzneimittel, wozu die Antibiotika Rifampicin und Rifabutin gehören, wie erwartet das Risiko für ungewollte Schwangerschaften erhöhen. Andererseits liefert diese Analyse eben auch Hinweise, dass es eine Wechselwirkung von antibakteriellen Arzneimitteln, die nicht klassische Enzyminduktoren sind, mit hormonellen Kontrazeptiva geben könnte, die möglicherweise die Wirksamkeit der hormonellen Kontrazeption beeinträchtigen kann. Dies ist nicht restlos geklärt. Die genaue Interaktion ist nicht bekannt. Die Autoren der Studie raten deshalb und dem ist sich anzuschließen, dass Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel einnehmen, angewiesen werden sollten, zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, wenn die Einnahme eines antibakteriellen Arzneimittels hinzukommt. Die pragmatische Empfehlung, dass bei Erbrechen oder Durchfall der Pillenanwenderin zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden ist, trägt zur Vermeidung ungewollter Schwangerschaften bei und kann auch bei Einnahme von Antibiotika ohne Durchfall/Erbrechen empfohlen werden, um „auf Nummer sicher zu gehen“. Bei Erbrechen und Durchfall muss von einer verminderten Sicherheit oraler Kontrazeption ausgegangen werden. Auch in der S3-Leitlinie zur hormonellen Empfängnisverhütung ist festgehalten, dass Frauen über die richtige Anwendung der hormonellen Kontrazeptiva während einer Krankheitsphase gut aufzuklären sind, und sollte das Antibiotikum oder die Erkrankung zu Erbrechen oder Durchfall führen, sind zusätzliche Verhütungsmaßnahmen zu empfehlen (5).

Unbestritten ist die Wechselwirkung zwischen Kontrazeptiva und Rifampicin als starken CYP-Induktor (12).

12 Mahmoudi M, Haefeli WE: Arzneimittelwechselwirkungen bei oralen Kontrazeptiva. Gynäkologe 2019; 52: 117-125.

Fazit für die Praxis

Frauen, die die „Pille“ nehmen, erwarten eine zuverlässige Kontrazeption. Wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden, kann unter Umständen eine zuverlässige Verhütung gefährdet sein. Hiervon nicht ausgenommen sind Antibiotika. Ein beschleunigter Metabolismus oraler Kontrazeptiva induziert durch Rifampicin, dem „Klassiker“ unter den Antibiotika, kann zum Verlust der empfängnisverhütenden Wirkung oraler Kontrazeptiva führen und ist seit Langem bekannt. Aber auch bei anderen, nicht enzyminduzierenden Antibiotika ist Vorsicht geboten, ein Pillenversagen lässt sich auch hier nicht vollkommen ausschließen. Eine individuelle ärztliche Beratung bei Einnahme von Antibiotika ist notwendig. Frauen sollten über ein mögliches „Pillenversagen“ aufgeklärt und eine zusätzliche Verhütungsmethode empfohlen werden.

Wichtig für die Wirksamkeit der hormonellen Kontrazeptiva ist, dass die Resorption von hormonellen Kontrazeptiva durch antibiotikaassoziierte Enterokolitiden mit Diarrhöen oder Emesis nicht gestört wird. Bei Erbrechen oder Durchfall sollte von einem Wirkungsverlust der hormonellen Kontrazeption ausgegangen werden und eine zusätzliche Verhütungsmethode zur Vermeidung ungewollter Schwangerschaften ist

dringend angezeigt. Zur Sicherheit sollten Pillenanwenderinnen bei Antibiotikaeinnahme generell zusätzliche Verhütungsmaßnahmen empfohlen werden, da im Einzelfall nicht prognostiziert werden kann, ob und wann die Resorption der Kontrazeptiva gestört wird.

Diese Informationen und Empfehlungen sollten bei der Beratung und Anwendung beachtet werden.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

PD Dr. med. habil. Katrin Farker, Jena
katrin.farker@med.uni-jena.de

Prof. Dr. med. Günter Emons, Göttingen
emons@med.uni-goettingen.de

„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“).

Baloxavir marboxil (Xofluza®) ▼¹

Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Xofluza® (Baloxavir marboxil) ist seit dem 07.01.2021 zugelassen bei Personen ab 12 Jahren zur Behandlung einer unkomplizierten Influenza und zur Postexpositionsprophylaxe einer Influenza. Baloxavir marboxil ist ein Prodrug, das durch Hydrolyse in den aktiven Metaboliten Baloxavir umgewandelt wird. Baloxavir hemmt die CAP-abhängige Endonuklease (CEN), ein Influenzavirus-spezifisches Enzym im Polymerase-Acidic-Protein (PA).

CAP (= engl. „cap“ = Kappe) ist eine kappenähnliche Struktur am 5'-Ende von Messenger-RNA(mRNA)-Molekülen, die unter anderem Bedeutung für die Initiierung der ribosomalen Translation hat. Da Inflenzaviren keine eigenen CAP-Strukturen besitzen, müssen sie sich die CAP-Struktur der mRNA der Hostzelle aneignen („cap-snatching“). Hierzu dient die viruseigene CEN. Durch Hemmung der CEN stört Baloxavir somit die Transkription viraler RNA in mRNA und damit die Replikation der Inflenzaviren.

Markteinführung

Xofluza® (Baloxavir marboxil) ist seit 15. Februar 2021 auf dem deutschen Markt verfügbar.

Bewertung

Baloxavir marboxil (Xofluza®), im Folgenden als Baloxavir bezeichnet, verkürzte in den Zulassungsstudien bei Patienten mit PCR-bestätigter Influenza-Infektion die Dauer Influenza-typischer Symptome im Vergleich zu Placebo signifikant. Der Unterschied betrug jedoch nur etwas mehr als einen Tag. Der Effekt war ähnlich bei Patienten ohne Vorerkrankungen (54 h vs. 80 h) und bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Influenza-assoziierte Komplikationen (73 h vs. 102 h). Gegenüber Oseltamivir bestand kein signifikanter Unterschied. Die Zulassungsstudien schlossen unter anderem Patienten aus, deren Krankheitsschwere eine stationäre Therapie erforderlich machte. Eine Bewertung von Baloxavir bei komplizierter Influenza ist deshalb aus den vorliegenden Daten nicht möglich.

Bei Patienten mit Vorerkrankungen oder einem Alter ≥ 65 Jahren traten Komplikationen der Influenza-Infektion unter Baloxavir signifikant seltener auf als unter Placebo (3 % vs. 10 %). Dies beruhte vor allem auf einer reduzierten Häufigkeit von Bronchitiden. Auch

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.

eine antibiotische Therapie erfolgte unter Baloxavir signifikant seltener als unter Placebo (3 % vs. 8 %). Der Baloxavir- und Oseltamivir-Arm unterschieden sich bezüglich beider Endpunkte nicht signifikant. Trotz ihrer hohen Patientenrelevanz wurden diese Endpunkte vor Studienbeginn nicht priorisiert und nicht für multiples Testen adjustiert. Daher ist ihre Analyse lediglich als explorativ zu betrachten.

Baloxavir zeigte in den meisten virologischen Endpunkten (u. a. Virusnachweis mittels RNA-Virustiter) eine höhere Effektivität als Oseltamivir. Es ist unklar, weshalb sich dieser Unterschied nicht in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegelt. Unter Baloxavir traten bei 5–10 % der Patienten Mutationen des viralen PA-Gens auf, nicht aber unter Placebo oder Oseltamivir. Die klinische Relevanz dieser behandlungsbedingten Veränderung – insbesondere auch im Falle einer Influenza-Epidemie – lässt sich aktuell nicht sicher abschätzen.

Zur abschließenden Bewertung des Nutzens von Baloxavir in der typischen Praxis-situation wäre die Analyse der Effektivität bei allen Patienten mit Influenza-typischen Symptomen notwendig – und nicht nur bei denjenigen Patienten, bei denen nachträglich eine Influenza-Infektion per PCR bestätigt wurde. Der tatsächliche klinische Nutzen dürfte in den Zulassungsstudien wesentlich überschätzt sein.

Als Postexpositionsprophylaxe reduzierte Baloxavir gegenüber Placebo signifikant die Häufigkeit symptomatischer, mittels PCR-Test bestätigter Influenzainfektionen bei Haushaltskontakten (2 % vs. 14 %). Allerdings ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext kritisch zu sehen, da nicht nur die Studienteilnehmer, sondern auch alle Indexpatienten eine antivirale Medikation erhielten. Zudem lagen bei dieser Studie fast ausschließlich Infektionen mit dem Influenza-Typ A vor und es wurden nur sehr wenige Patienten über 65 Jahren eingeschlossen.

In den Zulassungsstudien zeigten sich keine spezifischen unerwünschten Wirkungen von Baloxavir. Eine Subgruppenanalyse (n = 109) jugendlicher Patienten zwischen 12 und 17 Jahren ergab in den Zulassungsstudien eine vergleichbare Sicherheit wie bei Erwachsenen. Auf der Grundlage von Post-Marketing-Daten wird angenommen, dass eine Urtikaria bei weniger als 1/1000 Behandlungen auftritt. Die Häufigkeit schwerer allergischer Reaktionen ist nicht bekannt.

Wirksamkeit in den Zulassungsstudien zur Therapie der Influenza

Studiendesign: Zwei randomisierte, doppelblinde, double-dummy Studien untersuchten Baloxavir gegenüber Placebo und Oseltamivir bei Patienten mit Influenza-typischen Symptomen, deren Beginn maximal 48 Stunden zurücklag. Bei allen Patienten wurde ein PCR-Test durchgeführt. Der Studieneinschluss erfolgte vor Erhalt des Testergebnisses, in die Effektivitätsanalyse wurden jedoch nur Patienten mit positivem PCR-Test eingeschlossen (siehe unten). Eine Studienteilnahme war unter anderem nicht möglich für Patienten, deren Krankheitschwere eine stationäre Therapie erforderte. Die Studie **Capstone-1** (1) schloss Patienten ohne Vorerkrankungen zwischen 12 und 64 Jahre ein, die Studie **Capstone-2** (2) Patienten ab 12 Jahre mit mindestens einem Risikofaktor für Komplikationen. Als Risikofaktor galten ein Alter ≥ 65 Jahre oder Vorerkrankungen entsprechend den CDC (US Centers for Disease Control and Prevention) Kriterien (3) wie beispielsweise COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung), Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung

Literatur

- Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N et al.: Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. *N Engl J Med* 2018; 379: 913-923.
- Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y et al.: Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial (supplementary appendix). *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 1204-1214.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC): People at high risk for flu complications: <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/index.htm> (letzter Zugriff: 22. April 2021). Stand: 11. Februar 2021.

oder Diabetes mellitus. Patienten mit einer malignen Grunderkrankung oder mit starker Immunsuppression (u. a. orale Glukokortikoide mit Prednisolonäquivalent > 20 mg/Tag) waren aus der Studie ausgeschlossen.

Die Anwendung von Baloxavir erfolgte als Einmalgabe in gewichtsadaptierter Dosierung (Baloxavir 40 mg bei einem Gewicht von 40 kg bis < 80 kg, Baloxavir 80 mg bei einem Gewicht \geq 80 kg). Oseltamivir wurde über fünf Tage in der Dosierung von 75 mg zweimal täglich verabreicht. In beiden Studien erfolgte eine Beobachtung bezüglich der Effektivität bis Tag 14, bezüglich der Sicherheit bis Tag 22. Zusätzlich zur Studienmedikation war lediglich eine symptomatische Therapie mit Paracetamol erlaubt. Bei Verdacht auf eine bakterielle Superinfektion konnte außerdem eine antibiotische Therapie erfolgen.

Studienpopulation: Die Studie Capstone-1 randomisierte 1436 Patienten entweder im Verhältnis 2:2:1 zu Baloxavir, Oseltamivir und Placebo (Alter 20–64 Jahre) oder im Verhältnis 2:1 zu Baloxavir und Placebo (Alter 12–19 Jahre; für diese Altersgruppe bestand keine Zulassung für Oseltamivir). In der Studie Capstone-2 wurden 2184 Patienten im Verhältnis 1:1:1 in die drei Studienarme randomisiert. Patienten, die keine Studienmedikation erhalten hatten (< 1 % in beiden Studien) sowie Patienten, deren PCR-Test auf Influenza an Tag 1 negativ war, wurden nicht in die sogenannte Intention-to-treat infected (ITTI)-Analyse einbezogen (26 % in Capstone-1, 45 % in Capstone-2). Zusätzlich wurden in Capstone-2 aufgrund von Unregelmäßigkeiten bei der Studiendurchführung 107 Patienten aus der ITTI-Analyse ausgeschlossen. Laut EPAR (European Public Assessment Report) sind die Aussagen des pharmazeutischen Unternehmers zu den betroffenen Zentren widersprüchlich. Aufgrund dieser Ausschlüsse umfassen die ITTI-Analysen 1064 Patienten (Capstone-1) bzw. 1163 Patienten (Capstone-2).

Patientencharakteristika: Die Studie Capstone-1 schloss Patienten aus Japan und den USA ein. In der Studie Capstone-2 stammten gut die Hälfte der Patienten aus Nordamerika und Europa. Zum genauen Anteil europäischer Patienten liegen keine Daten vor. Frauen und Männer wurden in beiden Studien etwa gleich häufig eingeschlossen. Das mediane Patientenalter lag bei 33 Jahren (Capstone-1) bzw. 52 Jahren (Capstone-2). Etwa die Hälfte der Patienten erhielt die erste Dosis der Studienmedikation innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn. In der Studie Capstone-1 waren weniger als 10 % der Patienten mit dem Influenzavirus B infiziert, in der Studie Capstone-2 lag der Anteil bei etwa 40 %. Unter den Influenzavirus-A-Infektionen dominierte der Subtyp A(H3N2) mit 86 % (Capstone-1) bzw. 48 % (Capstone-2).

Endpunkte: Primärer Endpunkt beider Studien war die Zeit bis zur Genesung von der Influenza-Infektion. Erfasst wurden dabei bis Tag 9 zweimal täglich und dann einmal täglich respiratorische Symptome (Husten, Halsschmerz, behinderte Nasenatmung) und Allgemeinsymptome (Kopfschmerz, Fiebergefühl, Muskel- bzw. Gelenkschmerzen und Erschöpfung). Diese Symptome wurden durch die Patienten selbst entsprechend einer 4-stufigen Skala beurteilt (0 = keine Symptome bis 3 = schwere Symptome) und jeweils in einem elektronischen Patiententagebuch dokumentiert.

Der primäre Endpunkt „Genesung“ wurde unterschiedlich operationalisiert, je nachdem, ob der Patient in den 30 Tagen vor Beginn der akuten Erkrankung bereits an oben genannten Symptomen litt. War der Patient gesund (Capstone-1) oder trotz seiner Vorerkrankungen diesbezüglich asymptomatisch (Capstone-2), so galt als „Genesung“ das Abklingen der

akuten Symptomatik, verstanden als Symptomfreiheit oder nur milde Ausprägung aller sieben Symptome für mindestens 21,5 Stunden („time to alleviation of symptoms“, TTAS). Für Patienten in der Studie Capstone-2, die infolge ihrer Grunderkrankung schon vor Erkrankungsbeginn an einem oder mehreren Symptomen litten (bspw. Husten bei einer COPD), wurde der primäre Endpunkt abweichend definiert: Symptome, die sich durch die akute Erkrankung gegenüber den 30 Tagen zuvor verschlechtert hatten, mussten um mindestens einen Level (z. B. von schwer zu mäßig) gebessert sein; vorbekannte Symptome, die im Rahmen der akuten Erkrankung nicht zugenommen hatten, durften sich zumindest nicht verschlechtert haben („time to improvement of symptoms“, TTIS).

Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren die Häufigkeit Influenza-assoziiierter Komplikationen (Tod, Hospitalisierung, Sinusitis, Otitis media, Bronchitis, Pneumonie) sowie die Häufigkeit einer antibiotischen Therapie aufgrund einer bakteriellen Superinfektion. In der Studie Capstone-1 war letzterer kein präspezifizierter Endpunkt. Zu den virologischen Endpunkten gehörten die Dauer des Virusnachweises mittels PCR-Test und quantitative Virustiter. Die sekundären Endpunkte wurden vor Studienbeginn nicht priorisiert und nicht für multiples Testen adjustiert. Daher ist die Analyse der sekundären Endpunkte als explorativ zu betrachten.

Effektivität: In beiden Zulassungsstudien war unter Baloxavir die Dauer Influenza-typischer Symptome im Vergleich zu Placebo signifikant um etwa einen Tag verkürzt (Tabelle 1). Dabei klangen sowohl respiratorische als auch systemische Symptome rascher ab. Subgruppenanalysen fanden einen größeren Vorteil gegenüber Placebo bei einem Behandlungsbeginn innerhalb von 24 (Capstone-1) bzw. 36 Stunden (Capstone-2) nach Symptombeginn. Es zeigte sich in beiden Studien kein signifikanter Unterschied zu Oseltamivir.

In der Studie Capstone-2 traten Influenza-assoziierte Komplikationen dreimal seltener unter Baloxavir auf als unter Placebo. Dieser Unterschied ist vor allem auf die geringere Häufigkeit von Bronchitiden (1,8 % vs. 6,0 %) und Sinusitiden (0,3 % vs. 2,1 %) zurückzuführen. Gegenüber Oseltamivir bestand kein signifikanter Unterschied. Dieses Ergebnis wird gestützt durch die Studie Capstone-1 (Bronchitis unter Baloxavir 2,0 % vs. Placebo 3,5 % vs. Oseltamivir 1,6 %), obgleich sich hier die Gesamtzahl Influenza-assoziiierter Komplikationen zwischen Baloxavir und Placebo nicht unterschieden hat.

Hospitalisierungen waren selten: In der Studie Capstone-1 wurde ein Patient im Oseltamivir-Arm stationär aufgenommen, in der Studie Capstone-2 etwa 1 % der Patienten in allen Studienarmen (Baloxavir 0,8 %, Placebo 1,3 %, Oseltamivir 1,0 %). Es ereignete sich ein Todesfall in der Studie Capstone-2 im Oseltamivir-Arm in Folge einer Pneumonie.

Die Nachweisdauer infektiöser Virusmengen war in beiden Zulassungsstudien unter Baloxavir signifikant verkürzt, sowohl gegenüber Placebo als auch gegenüber Oseltamivir. Die Differenz betrug gegenüber Placebo drei (Capstone-1) bzw. zwei Tage (Capstone-2), gegenüber Oseltamivir jeweils zwei Tage. Erfolgte der Virusnachweis mittels PCR-Test, zeigte sich ebenfalls in beiden Studien eine signifikant kürzere Nachweisdauer unter Baloxavir gegenüber Placebo. Die insgesamt größere Effektivität von Baloxavir gegenüber Oseltamivir in den virologischen Endpunkten spiegelt sich jedoch nicht in einer verkürzten Symptombdauer wider, möglicherweise weil die initial getriggerte inflammatorische Reaktion einen von der Viruslast unabhängigen Verlauf nimmt.

Tabelle 1: Effektivität von Baloxavir in den Zulassungsstudien zur Therapie der Influenza in der ITTI-Population

Primärer Endpunkt*	Capstone-1			Capstone-2		
	Baloxavir (n = 455/375 ^{***})	Placebo (n = 230)	Oseltamivir (n = 377)	Baloxavir (n = 388)	Placebo (n = 386)	Oseltamivir (n = 389)
Dauer Median (95 % CI)	54 h (50; 59)	80 h (73; 87)	54 h (50; 56)	73 h (67; 85)	102 h (93; 113)	81 h (69; 92)
Behandlungsunterschied (95 % CI) p-Wert (vs. Baloxavir)		-26 h (-36; -18) p < 0,0001	0 h (-7; 7) p = 0,7560		-29 h (-43; -15) p < 0,0001	-8 h (-23; 8) p = 0,8347
Antibiotische Therapie bei Superinfektion^{***}						
Anteil der Patienten (95 % CI) p-Wert (vs. Baloxavir)	4 % –	4 % –	2 % –	3 % (2; 6)	8 % (5; 11) p = 0,0112	4 % (2; 6) p = 0,8478
Influenza-assoziierte Komplikationen						
Anteil der Patienten (95 % CI) p-Wert (vs. Baloxavir)	4 % –	4 % –	2 % –	3 % (1; 5)	10 % (8; 14) p < 0,0001	5 % (3; 7) p = 0,2558
TTCVS-rtPCR						
Dauer Median (95 % CI) p-Wert (vs. Baloxavir)	216 h (216; 240)	240 h (240; 336) p = 0,0020	240 h (216; 240) p = 0,0102	216 h (192; 240)	240 h (216; 312) p = 0,0006	216 h (216; 240) p = 0,2370
TTCVS-vt						
Dauer Median (95 % CI) p-Wert (vs. Baloxavir)	Baloxavir (n = 426/351 ^{***}) 24 h (24; 48)	Placebo (n = 209) 96 h – p < 0,0001	Oseltamivir (n = 357) 72 h (72; 96) p < 0,0001	Baloxavir (n = 352) 48 h –	Placebo (n = 352) 96 h – p < 0,0001	Oseltamivir (n = 356) 96 h (72; 96) p < 0,0001
* Capstone-1: TTAS = time to alleviation of symptoms; Capstone-2: TTIS = time to improvement of symptoms. ** Subgruppe der Patienten 20–64 Jahre, die zum Vergleich mit Oseltamivir herangezogen wird. *** Daten zu Capstone-1 aus: Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N et al.: Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. N Engl J Med 2018; 379: 913-923; Daten zu Capstone-2 aus: Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Xofluza® , erschienen am 22. Januar 2021. CI: Konfidenzintervall; ITTI: intention-to-treat infected; TTCVS-rtPCR: time to cessation of viral shedding by RT-PCR; TTCVS-vt: time to cessation of viral shedding by virus titer.						

Jugendliche von 12–19 Jahren machten in der Studie Capstone-1 17 % und in der Studie Capstone-2 5 % der Studienpopulation aus. Der primäre Endpunkt wurde in Capstone-1 bei jugendlichen Patienten unter Baloxavir signifikant früher erreicht als unter Placebo ($p = 0,006$). Der Effekt war dabei etwas deutlicher ausgeprägt als bei Erwachsenen (mediane Symptomverkürzung 39 h vs. 26 h).

In der Studie Capstone-2 zeigte sich dagegen kein Vorteil von Baloxavir gegenüber Placebo für Jugendliche von 12–19 Jahren. Die mediane Zeit bis zum Erreichen des primären Endpunktes ähnelte sich bei Erwachsenen und Jugendlichen im Oseltamivir-Arm, war jedoch bei Jugendlichen unter Baloxavir und Placebo auffällig lang (188 h und 192 h). Aufgrund der sehr kleinen Stichproben sind diese Ergebnisse am ehesten zufallsbedingt.

Behandlungsbedingte Mutationen: In den Zulassungsstudien erfolgte eine zweimalige Genotypisierung viraler RNA aus nasopharyngealen Abstrichen: vor der ersten Dosis der Studienmedikation und beim letztmalig positiven PCR-Test. Bei 5 % (Capstone-2) bzw. 10 % (Capstone-1) der Patienten wurden nach Baloxavir-Gabe Influenzaviren mit Aminosäureveränderungen an Position 38 des PA-Gens nachgewiesen (PA/I38X-Mutation), während keine Veränderungen des PA-Gens unter Placebo und Oseltamivir beobachtet wurden. Um die möglichen klinischen Auswirkungen zu beurteilen, wurden die primären Wirksam-

keitsendpunkte für Patienten mit und ohne PA/I38X-Mutation analysiert. Dabei zeigte sich in der Studie Capstone-1 ein geringerer Behandlungseffekt bei Patienten mit viraler PA/I38X-Mutation. In der Studie Capstone-2 gaben dagegen Patienten mit viraler PA/I38X-Mutation eine geringfügig schnellere Symptombesserung an als Patienten ohne diese Mutation. Aus den vorliegenden Daten lässt sich somit nicht abschließend beurteilen, welche Auswirkungen die PA/I38X-Mutation auf die Effektivität der antiviralen Therapie hat.

Tabelle 2: Effektivität von Baloxavir auf den primären Endpunkt in Abhängigkeit von der PA/I38X-Mutation in den Zulassungsstudien

Primärer Endpunkt*	Capstone-1			Capstone-2		
	Baloxavir mit PA/I38X-Mutation (n = 36)	Baloxavir ohne PA/I38X-Mutation (n = 334)	Placebo (n = 231)	Baloxavir mit PA/I38X-Mutation (n = 15)	Baloxavir ohne PA/I38X-Mutation (n = 275)	Placebo (n = 285)
Dauer Median (95 % CI)	63 h (52; 88)	51 h (46; 56)	80 h (73; 87)	65 h (28; 88)	73 h (65; 87)	102 h (93; 113)
Behandlungsdifferenz vs. Placebo	-17 h	-29 h	-	-37 h	-29 h	-

* Capstone-1: TTAS = time to alleviation of symptoms; Capstone-2: TTIS = time to improvement of symptoms; CI: Konfidenzintervall.

Wirksamkeit in der Zulassungsstudie zur Postexpositionsprophylaxe der Influenza

Die randomisierte, doppelblinde Studie **BLOCKSTONE** (4) untersuchte die Effektivität von Baloxavir als Postexpositionsprophylaxe bei Haushaltskontakten eines Indexpatienten mit Influenza gegenüber Placebo. Die Studie fand ausschließlich in Japan statt. Der Symptombeginn des Indexpatienten durfte maximal 48 Stunden vor Studieneinschluss der Haushaltskontakte liegen. Eingeschlossene Haushaltsmitglieder mussten zu Studienbeginn symptomfrei sein. Anders als in Deutschland üblich sah das Studienprotokoll eine antivirale Therapie bei allen Indexpatienten vor. Personen mit Immunsuppression oder schwerer Grunderkrankung (Common Terminology Criteria for Adverse Events \geq Grad 3) waren von der Teilnahme ausgeschlossen.

752 Haushaltskontakte von 545 Indexpatienten wurden 1:1 randomisiert zu einer Einmalgabe von Baloxavir oder Placebo. Studienteilnehmer ab dem Alter von 12 Jahren erhielten die gleiche gewichtsadaptierte Dosierung wie in den Studien Capstone-1/2. Für Kinder < 12 Jahren erfolgte eine zusätzliche Dosisanpassung (1 mg/kg bei Körpergewicht (KG) < 10 kg, 10 mg bei KG 10 bis < 20 kg, 20 mg bei KG 20 bis < 40 kg, 40 mg bei KG \geq 40 kg).

Überwiegend waren die Indexpatienten Kinder < 12 Jahre (74 %) und die eingeschlossenen Haushaltskontakte ihre Eltern (69 %) und Geschwister (23 %). Nach Bestätigung der Influenza-Infektion mittels Schnelltest erhielten alle Indexpatienten Baloxavir (53 %) oder einen Neuraminidasehemmer (47 %). Bei 96 % der Indexpatienten lag eine Infektion mit Influenzavirus A vor. Bei 7 % (Baloxavir) bzw. 10 % (Placebo) der Haushaltskontakte bestand bei Studienbeginn ein positiver PCR-Test. Drei Studienteilnehmer mit unvollständig verfügbaren Daten wurden aus der ITT-Analyse ausgeschlossen (< 1 %). Die Charakteristika der Studienteilnehmer waren zwischen den Armen ausgeglichen.

Ebenso wie in den Studien Capstone-1/2 dokumentierten die Studienteilnehmer selbstständig respiratorische Symptome und Allgemeinsymptome entsprechend einer 4-stufigen Skala (siehe oben). Nasopharyngeale Abstriche und PCR-Tests auf Influenza erfolg-

4 Ikematsu H, Hayden FG, Kawaguchi K et al.: Baloxavir marboxil for prophylaxis against influenza in household contacts (supplementary appendix). *N Engl J Med* 2020; 383: 309-320.

ten an Tag 1, Tag 5, Tag 11 sowie bei Fieber oder Influenza-typischen Symptomen. Primärer Endpunkt war eine mittels PCR-Test bestätigte Influenza-Infektion des Haushaltskontaktes mit Fieber (axilläre Körpertemperatur $\geq 37,5^\circ\text{C}$) sowie mindestens einem respiratorischen Symptom moderater bis starker Intensität. Dieser Endpunkt wurde unter Baloxavir signifikant seltener erreicht als in der Kontrollgruppe (2 % vs. 14 %). In einer Subgruppenanalyse (n = 98) zeigte sich ein signifikanter Effekt auch bei Patienten mit (nicht näher definierten) Risikofaktoren für Komplikationen (2 % vs. 15 %). Baloxavir hatte numerisch einen etwas geringeren Effekt auf bestätigte symptomatische Influenza-Infektionen, wenn der Indexpatient ebenfalls mit Baloxavir statt mit einem Neuraminidasehemmer behandelt worden war (RR 0,24, 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,09–0,61 gegenüber RR 0,07; 95 % CI 0,02–0,27).

Tabelle 3: Effektivität von Baloxavir auf den primären Endpunkt in der Zulassungsstudie zur Postexpositionsprophylaxe der Influenza

Primärer Endpunkt	BLOCKSTONE	
	Baloxavir (n = 374)	Placebo (n = 375)
ITT-Analyse		
Anteil der Probanden (95 % CI)	2 % (1; 4)	14 % (10; 18)
RR (95 % CI); p-Wert	0,14 (0,06; 0,30); p < 0,0001	
NNT	9	
Subgruppenanalyse bei Personen mit Risikofaktoren	Baloxavir (n = 46)	Placebo (n = 52)
Anteil der Probanden (95 % CI)	2 % (0; 12)	15 % (7; 28)
RR (95 % CI); p-Wert	0,13 (0,02; 0,94); p = 0,0435	
NNT	8	

CI: Konfidenzintervall; NNT: Number needed to treat; RR: relative Risikoreduktion.

Ausgewählte Nebenwirkungen

In den Zulassungsstudien waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse (UE) unter Baloxavir mit jeweils 2–3 % Bronchitis, Diarrhö und Übelkeit. Ihre Inzidenz war ähnlich oder niedriger als in der Placebo- und Oseltamivir-Gruppe. Studienabbrüche aufgrund von UE waren selten (< 1 %) und in den Studienarmen vergleichbar. In die Zulassungsstudien waren 109 (5,4 %) jugendliche Patienten zwischen 12 und 17 Jahren eingeschlossen. Eine Subgruppenanalyse ergab ein vergleichbares Sicherheitsprofil.

Seit der Erstzulassung von Baloxavir in Japan im Februar 2018 haben etwa 6 Millionen Menschen Baloxavir erhalten. Aufgrund der Post-Marketing-Daten wird ein kausaler Zusammenhang zwischen Baloxavir und allergischen Reaktionen angenommen. Eine Urtikaria tritt dabei geschätzt bei weniger als 1/1000 Behandlungen auf. Die Häufigkeit schwerer allergischer Reaktionen (Angioödem, anaphylaktische Reaktionen) ist nicht bekannt.

Ausgewählte Warnhinweise/Kontraindikationen/Interaktionen

- Baloxavir wurde in klinischen Studien nur als Einmalgabe untersucht. Daten zur Effektivität und Sicherheit einer wiederholten Gabe von Baloxavir liegen weder zur Therapie der Influenza noch zur Postexpositionsprophylaxe vor.
- In den Zulassungsstudien erfolgte die Gabe von Baloxavir innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn des Patienten bzw. der Kontaktperson. Subgruppenanalyse wei-

sen darauf hin, dass bei früher Einnahme eine höhere Effektivität besteht. Baloxavir sollte deshalb möglichst bald, spätestens jedoch 48 Stunden nach Symptombeginn eingenommen werden.

- Die gleichzeitige Einnahme polyvalenter Kationen kann die Plasmakonzentration von Baloxavir verringern. Baloxavir soll deshalb nicht zusammen mit Produkten eingenommen werden, die polyvalente Kationen enthalten wie z. B. Laxanzien, Antazida oder Nahrungsergänzungsmittel mit Eisen, Zink, Selen, Kalzium oder Magnesium.
- Auf Grundlage pharmakokinetischer Daten wird keine Dosisanpassung bei Patienten ≥ 65 Jahre empfohlen.
- Aufgrund der überwiegend fäkalen Ausscheidung von Baloxavir wird nicht erwartet, dass eine Nierenfunktionsstörung die Elimination von Baloxavir beeinflusst. Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz wird deshalb in der Fachinformation nicht empfohlen. Diese Empfehlung stützt sich allerdings weder auf pharmakokinetische Untersuchungen noch auf klinische Studien. In den Zulassungsstudien waren Patienten mit einer GFR < 30 ml/min ausgeschlossen. Die Anzahl der Probanden mit einer GFR 30–59 ml/min ist unbekannt. Ihre Teilnahme war nur in den japanischen Zentren der Studie Capstone-2 sowie in der Studie BLOCKSTONE möglich. Subgruppenanalysen liegen nicht vor.
- Patienten mit einer Leberfunktionsstörung waren aus den Zulassungsstudien ausgeschlossen, es liegen jedoch Daten aus zwölf Phase-I-Studien zu insgesamt 329 Probanden mit moderat eingeschränkter Leberfunktion vor, die eine gute Verträglichkeit von Baloxavir bei dieser Patientengruppe zeigen. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation A oder B) ist deshalb keine Dosisanpassung erforderlich. Es gibt keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Baloxavir bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation C).

Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Einmaldosis ¹	Kosten [€] ²
20 mg, 40 mg Filmtabletten	< 80 kg: 1 x 40 mg (als 2 x 20 mg)	117,25
	≥ 80 kg: 1 x 80 mg (als 2 x 40 mg)	223,45

Stand Lauer-Taxe: 01.05.2021.

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

Weiterführende Informationen

Das IQWiG wurde am 12.02.2021 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 \(EPAR\) Xofluza®](#), erschienen am 22. Januar 2021. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am 4. Mai 2021 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“).

Remdesivir (Veklury®) ▼¹ (2021)

Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Veklury® (Remdesivir) ist bedingt zugelassen zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow-Sauerstoff oder nicht-invasive Beatmung zu Beginn der Behandlung).

Remdesivir ist ein Adenosin-Nukleotid-Prodrug, das in Wirtszellen zum wirksamen Nucleosid-Triphosphat-Metaboliten umgewandelt wird. Remdesivir-Triphosphat wirkt als ein Analogon von Adenosin-Triphosphat (ATP) und konkurriert mit dem natürlichen ATP-Substrat um die Integration in entstehende RNA-Ketten durch die SARS-CoV-2-RNA-abhängige RNA-Polymerase. Dies führt zu einer verzögerten Kettenterminierung während der Replikation der viralen RNA und damit zur Hemmung der Virusreplikation.

Markteinführung

Veklury® (Remdesivir) ist seit 1. Juni 2021 für den stationären Gebrauch über Krankenhausversorgende Apotheken sowie Krankenhausapotheken auf dem deutschen Markt verfügbar.

Bewertung

Remdesivir erhielt am 3. Juli 2020 eine sogenannte bedingte Zulassung („conditional marketing authorisation“, CMA) zur Behandlung sauerstoffpflichtiger Patienten mit COVID-19-Pneumonie. Die CMA wurde auf Grundlage vorläufiger Daten aus der Studie NIAID-ACTT-1 erteilt. Eine Neubewertung der CMA erfolgte im Dezember 2020. Hierbei wurden in erster Linie die finalen Ergebnisse zur 28-Tage-Mortalität in der NIAID-ACTT-1-Studie berücksichtigt. Ergänzend wurden die Zwischenergebnisse der WHO-Studie SOLIDARITY herangezogen.

In der Studie NIAID-ACTT-1 war in der Gesamtgruppe die Zeit bis zur Genesung (operationalisiert als Zeit bis zur Entlassung aus stationärer Behandlung) unter Remdesivir signifikant verkürzt (10 vs. 15 Tage). Bezüglich der 28-Tage-Mortalität bestand in der Gesamtgruppe lediglich ein numerischer Vorteil unter Remdesivir (11,4 % vs. 15,2 %,

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.

nicht signifikant). Subgruppenanalysen zeigten eine deutlich unterschiedliche Effektivität von Remdesivir in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere bei Behandlungsbeginn: Patienten mit Low-Flow-Sauerstofftherapie hatten hinsichtlich beider Endpunkte einen signifikanten Vorteil unter Remdesivir, dagegen war bei Patienten mit invasiver Beatmung oder ECMO (extrakorporaler Membranoxygenierung) sowohl die Mortalität numerisch erhöht als auch die Zeit bis zur Genesung numerisch verlängert. Diese Ergebnisse werden bestätigt durch Subgruppenanalysen der WHO-Studie SOLIDARITY, die einen negativen Trend auf die krankenhausinterne Mortalität bei Patienten zeigen, die zu Studienbeginn beatmet wurden. Pathophysiologisch erscheint es plausibel, dass der weitere Krankheitsverlauf durch Remdesivir nicht mehr positiv beeinflusst werden kann, wenn bei Behandlungsbeginn bereits die systemische Entzündungsreaktion im Vordergrund steht.

Insgesamt erscheint Remdesivir gut verträglich. Subgruppenanalysen deuten auf nephrotoxische und hepatotoxische Effekte bei Risikopatienten hin. Die Langzeitsicherheit von Remdesivir kann noch nicht beurteilt werden.

In der Zwischenzeit wurde die Zulassung von Remdesivir auf Patienten mit COVID-19-Pneumonie eingeschränkt, die bei Behandlungsbeginn Low- oder High-Flow-Sauerstoff oder eine nicht-invasive Beatmung (NIV) benötigen. Aus Sicht der AkdÄ ist jedoch das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Remdesivir bei Patienten mit High-Flow-Sauerstofftherapie oder NIV kritisch zu sehen (siehe auch „Neue Arzneimittel“ Remdesivir aus dem Jahr 2020 (1)). Diese Patientengruppe ist in der Studie NIAID-ACTT zu klein, um eine valide Aussage zur Effektivität abzuleiten; numerisch besteht allenfalls ein Nutzen bezüglich der Zeit bis zur Genesung, nicht bezüglich der Mortalität. Diesem unsicheren Nutzen stehen Warnsignale für nephrotoxische und hepatotoxische Effekte gegenüber. Die aktuelle S3-Leitlinie zur stationären Behandlung von COVID-19-Patienten verzichtet derzeit auf eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von Remdesivir (2). Nach Einschätzung der AkdÄ ist aktuell der Einsatz von Remdesivir allenfalls bei COVID-19-Patienten mit Low-Flow-Sauerstoffbedarf gerechtfertigt, nicht aber bei Patienten mit High-Flow-Sauerstofftherapie, NIV oder invasiver Beatmung einschließlich ECMO. Der therapeutische Stellenwert ist unklar, weitere klinische Studien sind erforderlich.

Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Die Studie **NIAID-ACTT-1** (3) ist eine doppelblinde, randomisierte Studie zum Vergleich von Remdesivir und Placebo bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 Infektion (n = 1062). Eingeschlossen wurden sowohl Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz (Sauerstoffsättigung (SpO₂) ≤ 94 % oder Notwendigkeit einer Sauerstoffgabe oder maschineller Beatmung) als auch respiratorisch stabile Patienten mit radiologischem Verdacht auf Lungeninfiltrate. Patienten mit Niereninsuffizienz (eGFR < 30 ml/min) oder erhöhten Transaminasen (Alanin-Aminotransferase [ALT] > 5 ULN) wurden ausgeschlossen.

Es erfolgte eine Randomisierung 1:1 zu Remdesivir (200 mg an Tag 1, gefolgt von täglich 100 mg) oder Placebo zusätzlich zur zentrumsüblichen Therapie („standard of care“). Lediglich 38 % (Remdesivir-Arm) bzw. 43 % (Placebo-Arm) der Patienten erhielten die Studienmedikation wie vorgesehen über zehn Tage. Die häufigste Begleitmedikation bestand in Hydroxychloroquin (36 %), ein Viertel der Patienten erhielt Dexamethason (siehe unten).

Literatur

- 1 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: **Remdesivir (Veklury®)**. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2020; 47: 136-140.
- 2 Kluge S, Janssens U, Welte T et al.: Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19__2021-05.pdf (letzter Zugriff: 1. Juni 2021). AWMF-Registernummer: 113/001; Stand: 17. Mai 2021.
- 3 Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al.: Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. *N Engl J Med* 2020; 383: 1813-1826.

15 % der Patienten stammten aus Europa, der überwiegende Anteil (80 %) aus Nordamerika. Das mittlere Alter lag bei 59 Jahren. Etwa zwei Drittel der Patienten waren männlich. Der Symptombeginn lag im Median neun Tage vor Randomisierung. Bei der Mehrzahl der Patienten lagen Vorerkrankungen vor (50 % Hypertonus, 37 % Adipositas, 30 % Diabetes mellitus Typ 2, 11 % Asthma bronchiale).

Primärer Endpunkt der Studie NIAID-ACTT-1 war die Zeit bis zur Genesung, operationalisiert als Zeit bis zur Entlassung aus stationärer Behandlung, unabhängig vom Zustand des Patienten. Die Analyse erfolgte stratifiziert nach der Krankheitsschwere zum Zeitpunkt der Randomisierung (mild/moderat vs. schwer). Patienten ohne Sauerstoffbedarf wurden entsprechend ihrer Atemfrequenz entweder der mild/moderat erkrankten Gruppe (bei Atemfrequenz < 24/min) oder der schwer erkrankten Gruppe (Atemfrequenz \geq 24/min) zugeordnet. 90 % der Patienten waren zum Zeitpunkt der Randomisierung „schwer“ erkrankt, definiert als notwendige maschinelle Beatmung, notwendige Sauerstoffgabe, $SpO_2 \leq 94\%$ oder Tachypnoe mit einer Atemfrequenz ≥ 24 /min (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Erkrankungsschwere (Baseline) in der Studie NIAID-ACTT-1

	Remdesivir (n = 541)	Placebo (n = 521)
milde/moderate Erkrankung*	55 (10 %)	50 (10 %)
schwere Erkrankung*	486 (90 %)	471 (90 %)
keine Sauerstoffgabe (OS 4)	75 (14 %)	63 (12 %)
Low-Flow-Sauerstoff (OS 5)	232 (43 %)	203 (39 %)
High-Flow-Sauerstoff/NIV (OS 6)	95 (18 %)	98 (19 %)
invasive Beatmung/ECMO (OS 7)	131 (24 %)	154 (30 %)

ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung; OS: Ordinalskala der WHO Clinical Progression Scale; NIV: nicht-invasive Beatmung; schwere Erkrankung: notwendige maschinelle Beatmung, notwendige Sauerstoffgabe, $SpO_2 \leq 94\%$ oder Tachypnoe mit einer Atemfrequenz ≥ 24 /min; milde/moderate Erkrankung: $SpO_2 > 94\%$ und Atemfrequenz ≥ 24 /min ohne Sauerstoffgabe.
*nachträglich veränderte Eingruppierung; bei Randomisierung Stratifizierung in 159 (gering/moderat erkrankt) bzw. 903 Patienten (schwer erkrankt).

Wie bereits 2020 in „Neue Arzneimittel“ zu Remdesivir (1) kritisiert, entspricht die dichotome Aufteilung der Krankheitsschwere nicht der gängigen klinischen Praxis. Dagegen korreliert die Ordinalskala der WHO („Clinical Progression Scale“ (4)) sowohl mit typischen klinischen Behandlungssettings (Score 4: Normalstation, Score 5: Intermediate Care, Score ≥ 6 : Intensivstation) als auch mit pathophysiologisch unterschiedlichen Erkrankungsstadien.

In der Gesamtgruppe und bei Patienten mit „schwerer Erkrankung“ war die mediane Zeit bis zur Genesung unter Remdesivir signifikant verkürzt (10 vs. 15 Tage bzw. 11 vs. 18 Tage). Bei Patienten mit „leichter oder moderater Erkrankung“ zeigte sich kein Behandlungsunterschied. Bei einer Subgruppenanalyse entsprechend der Clinical Progression Scale war der Behandlungsunterschied nur für Patienten mit Low-Flow-Sauerstofftherapie (Score 4) statistisch signifikant. Unter Remdesivir war hier allerdings die Zeit bis zur Genesung lediglich im Median um zwei Tage verkürzt (7 vs. 9 Tage).

Für den wichtigen sekundären Endpunkt der 28-Tage-Mortalität ist die Subgruppenanalyse nicht präspezifiziert. Eine explorative Analyse kommt jedoch zu konsistenten Ergebnissen: Während sich in der Gesamtgruppe ein Trend zu einer reduzierten Mortalität unter Remdesivir zeigt (11,4 % vs. 15,2 %; Hazard Ratio [HR] 0,73; 95 % Konfidenzintervall [CI]

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

0,52–1,03), besteht in der Subgruppenanalyse nur für Patienten mit Low-Flow-Sauerstofftherapie ein Vorteil unter Remdesivir. In der Gruppe der Patienten mit invasiver Beatmung oder ECMO findet sich sogar ein Trend zu einer erhöhten Mortalität unter Remdesivir (siehe Tabelle 2). In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen zeigen Interaktionstests bei Patienten mit Score 6 und 7 der Clinical Progression Scale eine reduzierte Wirksamkeit von Remdesivir auf die Zeit bis zur Genesung und auf die Mortalität.

Tabelle 2: Subgruppenanalysen der Studie NIAID-ACTT-1 entsprechend der WHO Clinical Progression Scale (Baseline)

	kein zusätzlicher Sauerstoff		Low-Flow-Sauerstoff		High-Flow-Sauerstoff/NIV		invasive Beatmung/ECMO	
	RDV (n = 75)	Placebo (n = 63)	RDV (n = 232)	Placebo (n = 203)	RDV (n = 95)	Placebo (n = 98)	RDV (n = 131)	Placebo (n = 154)
Verstorbene bis Tag 29 (Kaplan-Meier-Schätzer, %)	3 (4)	3 (5)	9 (4)	25 (13)	19 (21)	20 (20)	28 (22)	29 (19)
Hazard Ratio (95 % CI)	0,82 (0,17–4,07)		0,30 (0,14–0,64)		1,02 (0,54–1,91)		1,13 (0,67–1,89)	
Mediane Zeit bis zur Genesung, Tage (95 % CI)	5 (4–6)	6 (4–7)	7 (6–8)	9 (7–10)	15 (10–27)	20 (14–26)	29 (24–NE)	28 (24–NE)
Hazard Ratio (95 % CI)	1,29 (0,91–1,83)		1,45 (1,18–1,79)		1,09 (0,76–1,57)		0,98 (0,70–1,36)	

CI: Konfidenzintervall; ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung; NIV: nicht-invasive Beatmung; RDV: Remdesivir; NE: not possible to estimate.

Die Ergebnisse der Studie NIAID-ACTT-1 werden bestätigt durch die Zwischenresultate der WHO-Studie **SOLIDARITY** (5), einer randomisierten, unverblindeten, adaptiven Studie. Die Studie verglich bei stationär behandelten Patienten mit gesicherter Covid-19-Erkrankung mehrere Arzneimittel, darunter Remdesivir (n = 2750), mit dem Standard of Care (n = 2725 als Kontrolle zu Remdesivir). Mit nur 9 % waren deutlich weniger Patienten als in der Studie NIAID-ACTT-1 beatmet. Dabei wurde nicht erfasst, ob die Beatmung invasiv oder nicht-invasiv erfolgte. In der Gesamtgruppe bestand kein eindeutiger Effekt von Remdesivir auf die krankenhauserne Mortalität (Relatives Risiko [RR] 0,95; 95 % CI 0,81–1,11). Subgruppenanalysen zeigten einen negativen Trend auf die Mortalität bei Patienten, die zu Studienbeginn beatmet wurden (RR 1,20; 95 % CI 0,80–1,80), im Vergleich zu nicht-beatmeten Patienten (RR 0,86; 95 % CI 0,67–1,11).

Eine **Metaanalyse der EMA** schloss neben den Studien NIAID-ACTT-1 und SOLIDARITY auch zwei kleinere Studien ein: Eine randomisierte, doppelblinde Studie aus China (n = 237), die vor Erreichen der ursprünglich angestrebten Fallzahl abgebrochen wurde (6), sowie eine randomisierte, unverblindete Studie mit Einschluss von moderat erkrankten Patienten, die entweder keinen zusätzlichen Sauerstoffbedarf hatten oder lediglich eine Low-Flow-Sauerstofftherapie erhielten (n = 596) (7). Die Aussagekraft der Metaanalyse ist eingeschränkt durch die starke Heterogenität der eingeschlossenen Studien. Die Ergebnisse bestätigen jedoch den unterschiedlichen Behandlungseffekt von Remdesivir in Abhängigkeit von dem Beatmungsstatus der Patienten: Die gepoolte Analyse zeigte in der Gesamtpopulation eine nichtsignifikante Reduktion der Mortalität unter Remdesivir; in der Subgruppenanalyse bestand dieser positive Trend lediglich bei Patienten, die bei Studienbeginn nicht beatmet wurden.

5 WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R et al.: Repurposed antiviral drugs for Covid-19 – interim WHO Solidarity Trial results. N Engl J Med 2021; 384: 497-511.

6 Wang Y, Zhang D, Du G et al.: Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020; 395: 1569-1578.

7 Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ et al.: Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2020; 324: 1048-1057.

Die **Begleitmedikation mit Dexamethason** war in den Studien NIAID-ACTT-1 und SOLIDARITY zwischen den Studienarmen ausgeglichen, wobei deutlich weniger Patienten in der Studie NIAID-ACTT-1 als in der Studie SOLIDARITY Dexamethason erhielten (23 % vs. 48 %). Es liegen in beiden Studien keine Angaben zur Dosierung von Dexamethason vor. Vorliegende Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen stratifizieren nicht zwischen der Verwendung von Kortikosteroiden bei Studienbeginn und ihrer Verwendung im weiteren Studienverlauf. Es ist anzunehmen, dass die Kortikosteroidbehandlung bevorzugt bei Patienten mit einem schlechteren klinischen Status eingeleitet wurde. So war in der Studie SOLIDARITY in beiden Gruppen der Einsatz von Kortikosteroiden mit einer höheren Mortalität assoziiert (Remdesivir: 16,6 % vs. 8,0 %; Placebo: 17,9 % vs. 6,9 %). Insgesamt lassen sich aus den vorliegenden Daten keine sicheren Aussagen zur Begleitmedikation mit Dexamethason ableiten.

Ausgewählte Nebenwirkungen

Unter Remdesivir traten bei gesunden Probanden gehäuft Transaminasenerhöhungen auf (14 %). Bei Patienten mit COVID-19 bestand diesbezüglich kein relevanter Unterschied zum Placebo-Arm (zur potenziellen Hepatotoxizität siehe unten). Häufige Nebenwirkungen waren außerdem Kopfschmerzen, Übelkeit und Hautreaktionen. Überempfindlichkeitsreaktionen unter Remdesivir waren selten.

Ausgewählte Warnhinweise/Kontraindikationen/Interaktionen

- Der antivirale Wirkmechanismus und die Erfahrungen mit Neuraminidasehemmern bei Influenza sprechen für eine geringere Effektivität von Remdesivir bei spätem Behandlungsbeginn. Dies wird gestützt durch eine Subgruppenanalyse der Studie NIAID-ACTT-1: Hier zeigte sich ein schwächerer Effekt von Remdesivir bei einem Behandlungsbeginn mehr als zehn Tage nach Symptombeginn.
- Aufgrund der in vitro beobachteten antagonistischen Wirkung wird die gleichzeitige Anwendung von Remdesivir und Chloroquinphosphat oder Hydroxychloroquinsulfat nicht empfohlen.
- Remdesivir wird überwiegend renal eliminiert. Es liegen keine Daten zur Effektivität und Sicherheit bei Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min vor. Remdesivir sollte deshalb bei einer eGFR < 30 ml/min nicht angewendet werden.
- In tierexperimentellen Studien wurde eine schwere Nierentoxizität beobachtet. Der Mechanismus und die Relevanz für den Menschen sind unklar. Eine kumulative Exposition von Remdesivir könnte mit einem erhöhten Risiko für Nierenschäden assoziiert sein: Bei kritisch erkrankten Patienten (WHO Score 7) mit langer Therapiedauer wurde in der Studie NIAID-ACTT-1 unter Remdesivir häufiger die Behandlung aufgrund renaler Nebenwirkungen abgebrochen (13,6 % vs. 9,2 %).
- In der Studie NIAID-ACTT-1 waren in der Kontrollgruppe chronische Lebererkrankungen nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Dagegen war im Remdesivir-Arm die Mortalität numerisch deutlich erhöht bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen (24,4 % vs. 12,3 %). Aufgrund der kleinen Fallzahlen lassen sich hieraus keine sicheren Aussagen ableiten. Remdesivir sollte jedoch bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden. Die Leberfunktion ist regel-

mäßig während der Therapie zu kontrollieren. Sollte unter Remdesivir ein fortgesetzter Anstieg beobachtet werden, ist die Anwendung zu pausieren oder zu beenden. Bei einem ALT-Wert > 5 ULN soll Remdesivir nicht angewendet werden, da für diese Patientengruppe keine Studiendaten vorliegen.

Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten pro Jahr [€] ²
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Tag 1: 1 x 200 mg ab Tag 2: 1 x 100 mg für mind. 5 bis max. 10 Tage	keine Angaben möglich ³

Stand Lauer-Taxe: 01.06.2021.

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import, ³nicht über Großhandel beziehbar, Direktbezug vom Hersteller für krankenhausversorgende Apotheken/Krankenhausapotheken.

Weiterführende Informationen

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

Quelle

[Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht \(EPAR\) Veklury®](#), erschienen am 22. Dezember 2020. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am 8. Juni 2021 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“).

Clopidogrel (Iscover®, Plavix®)

Neue Indikation:

transitorische ischämische Attacke (TIA) und ischämischer Schlaganfall (IS)

Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Iscover® und Plavix® (Clopidogrel) haben, in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS), eine weitere Zulassung erhalten bei erwachsenen Patienten mit transitorischer ischämischer Attacke (TIA) mit mäßigem bis hohem Risiko (ABCD2-Score ≥ 4) oder mit leichtem ischämischem Schlaganfall (IS) (NIHSS2 ≤ 3) innerhalb von 24 Stunden nach TIA bzw. IS (Erläuterung der Scores siehe unten).

Clopidogrel ist ein Prodrug, das durch CYP450-Enzyme in den aktiven Metaboliten überführt wird. Der aktive Metabolit von Clopidogrel hemmt selektiv die Bindung von Adenosindiphosphat (ADP) an dem Thrombozytenrezeptor P2Y₁₂. Hierdurch wird die ADP-abhängige Thrombozytenaggregation über den Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorkomplex verhindert. Die Blockade des P2Y₁₂-Rezeptors ist irreversibel. Daher wird die Thrombozytenaggregation über fünf bis sieben Tage, bis zur Bildung neuer Thrombozyten, gehemmt.

Markteinführung

Iscover® und Plavix® (Clopidogrel) sind in verschiedenen Indikationen seit 1998 auf dem deutschen Markt und in dieser Indikation seit 29. Januar 2021 zugelassen.

Bewertung

Die Zulassungsstudien CHANCE und POINT untersuchten die Effektivität und Sicherheit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) mit ASS plus Iscover® bzw. Plavix® (Clopidogrel) bei Patienten nach IS und TIA. Der Einschluss erfolgte innerhalb von 12 (POINT) bzw. 24 Stunden (CHANCE) nach Symptombeginn. Es wurden nur Patienten mit hohem Schlaganfallrisiko (IS oder TIA mit ABCD2-Score ≥ 4) und geringem Blutungsrisiko eingeschlossen, bei denen keine Indikation zur oralen Antikoagulation (OAK) bestand.

Die Vergleichsgruppe erhielt in beiden Studien eine Monotherapie mit ASS plus Placebo. In der Studie CHANCE erfolgte im Interventionsarm eine DAPT bis Tag 21 mit anschließender Clopidogrel-Monotherapie, in der Studie POINT wurde die DAPT dagegen bis Tag 90 fortgesetzt. Auch die Intensität der DAPT unterschied sich zwischen den Studien: In der Studie CHANCE erhielten alle Patienten eine fixe, niedrige ASS-Dosis von 75 mg, während in der Studie POINT knapp ein Viertel der Patienten ASS in einer Dosierung von mehr als 100 mg erhielt. Zudem war die Aufsättigungsdosis von Clopidogrel in der Studie POINT höher als in der Studie CHANCE (600 mg vs. 300 mg).

In beiden Studien wurde die Häufigkeit von Schlaganfällen (ischämisch oder hämorrhagisch) unter DAPT signifikant gesenkt. Die absolute Risikoreduktion bis Tag 90 betrug 1,6 % (POINT) bzw. 3,5 % (CHANCE), entsprechend einer Number needed to treat (NNT) von 63 bzw. 29. Blutungen waren überwiegend extrakraniell lokalisiert. Schwerwiegende Blutungen traten in der Studie POINT signifikant häufiger unter DAPT auf als im Kontrollarm (0,4 % vs. 0,9 %), in der Studie CHANCE bestand dagegen kein Unterschied zwischen den Studienarmen. Hämorrhagische Schlaganfälle waren in beiden Studien selten (CHANCE: n = 16, POINT: n = 8) und nicht signifikant gehäuft unter DAPT.

In der Ereigniszeitanalyse nahm der Effekt der DAPT auf ischämische vaskuläre Ereignisse mit zunehmender Dauer deutlich ab, während das Blutungsrisiko weitgehend konstant blieb. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) schätzt das Nutzen-Risiko-Verhältnis der DAPT für eine Dauer von bis zu maximal 21 Tagen nach Symptombeginn als positiv ein. Allerdings zeigt sich in einer stratifizierten Analyse der Studie POINT, dass bereits ab der zweiten Behandlungswoche unter DAPT numerisch mehr schwere ischämische Ereignisse auftraten. Auch in der gepoolten Analyse der Studien erscheint ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis (Verhinderung schwerer ischämischer Ereignisse vs. zusätzliche schwere Blutungen) ab der zweiten Behandlungswoche unsicher. Aus Sicht der AkdÄ besteht deshalb nur bei niedrigem Blutungsrisiko und hohem Risiko für einen ischämischen Schlaganfall die Indikation für eine Verlängerung der DAPT über die erste Behandlungswoche hinaus. Entsprechend dem Protokoll der Studie CHANCE wird eine Aufsättigung mit 300 mg Clopidogrel und die Kombination mit niedrig dosiertem ASS (≤ 100 mg) empfohlen.

Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Nach IS oder TIA wird für Patienten ohne Vorhofflimmern zur Rezidivprophylaxe eine Thrombozytenaggregationshemmung empfohlen. Für die meisten Patienten ist die Therapie mit ASS Mittel der Wahl. Zwei randomisierte, doppelblinde Studien untersuchten, ob bei selektierten Patienten die zusätzliche Gabe von Clopidogrel gegenüber einer Monotherapie mit ASS vorteilhaft ist. Beide Studien wurden multizentrisch durchgeführt. Die Studie **CHANCE** (1) (n = 5170) fand ausschließlich in China statt, die Studie **POINT** (2) (n = 4881) überwiegend in den USA. Weniger als 10 % der Patienten kamen in der Studie POINT aus Europa.

Das Risiko, nach TIA einen Schlaganfall zu erleiden, kann mit Hilfe des ABCD2-Scores (0–7 Punkte) abgeschätzt werden. Der Score berücksichtigt bei der Risikokalkulation das

Literatur

- 1 Wang Y, Wang Y, Zhao X et al.: Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013; 369: 11-19.
- 2 Johnston SC, Easton JD, Farrant M et al.: Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med* 2018; 379: 215-225.

Lebensalter, die Höhe des Blutdrucks, die Dauer und Art der Symptomatik sowie das Vorhandensein eines Diabetes mellitus. Bei einem ABCD2-Score von 4–5 Punkten hatten Patienten in Kohortenstudien ein Risiko von 10 %, in den folgenden 90 Tagen einen Schlaganfall zu erleiden (3). Die Schwere eines erlittenen Schlaganfalls wird mittels der NIH (National Institutes of Health) Stroke Skala (NIHSS) in einem Bereich von 0 bis 42 erfasst, wobei höhere Werte einer schwereren Symptomatik entsprechen. Es besteht eine starke Korrelation zwischen initialem NIHSS und per MRT ermitteltem Läsionsvolumen (4). Bei niedrigem NIHSS ist somit von einem kleinen ischämischen Infarktgebiet auszugehen.

In die Zulassungsstudien POINT und CHANCE wurden Patienten mit gering ausgeprägter Symptomatik nach IS (NIHSS \leq 3) und Patienten mit TIA und moderat bis stark erhöhtem Risiko (ABCD2-Score \geq 4) eingeschlossen, die weder durch ihre Begleitmedikation noch durch ihre Vorerkrankungen ein erhöhtes Blutungsrisiko hatten. Ausschlusskriterien waren deshalb unter anderem eine Indikation zur OAK (beispielsweise aufgrund von Vorhofflimmern) oder eine geplante Therapie mit NSAR über mehr als eine Woche, gastrointestinale Blutungen innerhalb von drei Monaten vor Studienteilnahme, jegliche nichttraumatische intrakranielle Blutung und bekannte Blutgerinnungsstörungen. Außerdem wurden Patienten mit einer Stenose der Arteria carotis interna ($>$ 50 %) ausgeschlossen, wenn diese Stenose als mögliche Ursache der Symptomatik in Betracht kam. Der Studieneinschluss musste innerhalb von 12 Stunden (POINT) bzw. 24 Stunden (CHANCE) nach Symptombeginn erfolgen. Bei Patienten mit TIA durfte die Symptomatik nicht beschränkt sein auf isolierte Taubheitsgefühle, Sehstörungen oder Schwindel.

In beiden Studien erfolgte eine Randomisierung 1:1 zu Clopidogrel oder Placebo, jeweils zusätzlich zu ASS. In der Studie POINT wurde im Interventionsarm die duale Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) bis Tag 90 fortgeführt, in der Studie CHANCE dagegen nur bis Tag 21. Im Anschluss an die DAPT erhielten Patienten im Interventionsarm der Studie CHANCE eine Monotherapie mit Clopidogrel (plus Placebo-ASS) bis Tag 90. Zudem war die DAPT in der Studie CHANCE niedriger dosiert: Die Aufsättigungsdosis von Clopidogrel betrug 300 mg (vs. 600 mg in der Studie POINT) und ASS wurde nach einer initialen Aufsättigung (75–300 mg) in einer fixen Dosis von 75 mg gegeben, während in der Studie POINT ASS (ohne initiale Aufsättigung) in Dosierungen zwischen 50–325 mg gegeben wurde, bei knapp einem Viertel der Patienten in einer höheren Dosierung als 100 mg.

Die Patientencharakteristika waren zwischen den Armen ausgeglichen. Das Alter betrug durchschnittlich 62 Jahre (CHANCE) bzw. 65 Jahre (POINT). In der Studie POINT waren etwas mehr Frauen eingeschlossen (45 %) als in der Studie CHANCE (34 %). In beiden Studien war das Indexereignis häufiger ein IS, wobei dieser in der Studie CHANCE deutlicher überwog als in der Studie POINT (72 % vs. 57 %). Die durchschnittliche Symptombdauer vor Randomisierung betrug in der Studie POINT sieben Stunden, in der Studie CHANCE 13 Stunden.

Primärer Endpunkt der Studie CHANCE war die Häufigkeit von Schlaganfällen (ischämisch oder hämorrhagisch) an Tag 90. In der Studie POINT wurde primär ein kombinierter Endpunkt schwerer ischämischer Ereignisse (IS, Myokardinfarkt und Tod durch ein ischämisches vaskuläres Ereignis) bis Tag 90 untersucht, wobei die Einzelkomponenten

3 Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN et al.: Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007; 369: 283-292.

4 Tong DC, Yenari MA, Albers GW et al.: Correlation of perfusion- and diffusion-weighted MRI with NIHSS score in acute ($<$ 6.5 hour) ischemic stroke. *Neurology* 1998; 50: 864-870.

sekundäre Endpunkte darstellten. Die Studie POINT wurde aufgrund einer Entscheidung des Datenüberwachungskomitees nach Einschluss von 84 % der ursprünglich geplanten Patienten gestoppt, weil ein signifikanter Behandlungsunterschied sowohl bezüglich des primären Wirksamkeitsendpunktes als auch des Sicherheitsendpunktes (schwerwiegende Blutung) erreicht worden war.

In beiden Studien wurde die Häufigkeit an Schlaganfällen (ischämisch oder hämorrhagisch) signifikant reduziert. In der Studie CHANCE zeigte sich dabei eine stärkere Risikoreduktion als in der Studie POINT. Das Risiko, innerhalb von 90 Tagen einen Schlaganfall zu erleiden, wurde in der Studie CHANCE durch DAPT um 3,5 % gesenkt (NNT 29), in der Studie POINT lediglich um 1,6 % (NNT 63). Der Unterschied zwischen den Studien war nicht statistisch signifikant (p-Wert für Interaktion: 0,56). Auffallend ist die insgesamt niedrige Ereignisrate in der Studie POINT (siehe Tabelle 1), insbesondere bei Patienten mit TIA (POINT: 4,4 % vs. CHANCE: 9,2 %). Die Autoren der Studie POINT vermuten als mögliche Ursache der niedrigen Ereignisrate den irrtümlichen Einschluss von Patienten mit nicht-ischämisch bedingter neurologischer Symptomatik, wie beispielsweise Migräne, epileptischen Anfällen oder psychiatrischen Erkrankungen. Die Behandlungsdifferenz des kombinierten Endpunktes beruhte in beiden Studien auf der Reduktion ischämischer Schlaganfälle; die übrigen Komponenten (Myokardinfarkt, Tod durch ischämisches bzw. kardiovaskuläres Ereignis) unterschieden sich nicht oder allenfalls numerisch minimal zwischen den Studienarmen.

Der Sicherheitsendpunkt „schwerwiegende Blutungen“ ist in beiden Studien ähnlich definiert. In der Studie CHANCE fallen darunter alle Blutungen mit Todesfolge, intrakranielle Blutungen sowie hämodynamisch wirksame Blutungen, die Transfusionen, inotropische Unterstützung oder einen chirurgischen Eingriff erfordern; in der Studie POINT werden nur symptomatische intrakranielle Blutungen als „schwerwiegend“ betrachtet, aber zusätzlich intraokulare Blutungen hinzugezählt, wenn diese zu einer Sehminderung führten. Während in der Studie CHANCE schwerwiegende Blutungen numerisch gleich häufig im Interventions- und Kontrollarm auftraten, war in der Studie POINT das Risiko für schwerwiegende Blutungen unter DAPT signifikant um mehr als das Doppelte erhöht. Die Mehrzahl der schwerwiegenden Blutungen trat extrakraniell auf. Hämorrhagische Schlaganfälle waren in beiden Studien selten (CHANCE: n = 16, POINT: n = 8) und nicht signifikant gehäuft unter DAPT. In der Studie POINT zeigte sich eine geringfügige, numerische Erhöhung der Gesamtmortalität unter DAPT; dieses Sicherheitssignal findet sich nicht in der Studie CHANCE (siehe Tabelle 1).

Die geringere Rate an Blutungen in der Studie CHANCE lässt sich am ehesten durch die kürzere Dauer der DAPT sowie die niedrigere Dosierung von ASS erklären. Zudem könnte eine Assoziation zwischen der niedrigen Blutungsrate und der erhöhten Prävalenz von Mutationen mit herabgesetzter Aktivität des CYP2C19-Enzyms bei chinesischen Patienten bestehen, da diese Clopidogrel unvollständig in seinen aktiven Metaboliten umwandeln. Eine Substudie von CHANCE fand allerdings kein signifikant unterschiedliches Blutungsrisiko zwischen Patienten mit und ohne CYP2C19-Varianten (5).

5 Wang Y, Zhao X, Lin J et al.: Association between CYP2C19 loss-of-function allele status and efficacy of clopidogrel for risk reduction among patients with minor stroke or transient ischemic attack. JAMA 2016; 316: 70-78.

Tabelle 1: Effektivität und Sicherheit der dualen Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) mit Clopidogrel plus ASS in den Studien POINT und CHANCE

	CHANCE		POINT	
	DAPT (n = 2584)	ASS (n = 2586)	DAPT (n = 2432)	ASS (n = 2449)
Schlaganfall, ischämisch oder hämorrhagisch* n (%)	212 (8,2)	303 (11,7)	116 (4,8)	156 (6,4)
HR (95 % CI) p-Wert	0,68 (0,57–0,81) < 0,001		0,74 (0,58–0,94) 0,01	
Kombinierter Endpunkt** ischämische Ereignisse n (%)	216 (8,4)	307 (11,9)	121 (5,0)	160 (6,5)
HR (95 % CI) p-Wert	0,69 (0,58–0,82) < 0,001		0,75 (0,59–0,95) 0,02	
Gesamt mortalität n (%)	10 (0,4)	10 (0,4)	18 (0,7)	12 (0,5)
HR (95 % CI) p-Wert	0,97 (0,40–2,33) 0,94		1,51 (0,73–3,13) 0,27	
Schwerwiegende Blutung n (%)	4 (0,2)	4 (0,2)	23 (0,9)	10 (0,4)
HR (95 % CI) p-Wert	0,94 (0,24–3,79) 0,94		2,32 (1,10–4,87) 0,02	
Geringgradige Blutung n (%)	30 (1,2)	19 (0,7)	40 (1,6)	13 (0,5)
HR (95 % CI) p-Wert	1,57 (0,88–2,79) 0,12		3,12 (1,67–5,83) < 0,001	

* primärer Endpunkt der Studie CHANCE.
 ** primärer Endpunkt der Studie POINT: ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt, Tod durch ischämisches Ereignis; sekundärer Endpunkt der Studie CHANCE: ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt, Tod durch kardiovaskuläres Ereignis.
 ASS: Acetylsalicylsäure; CI: Konfidenzintervall; DAPT: duale Thrombozytenaggregationshemmung (Clopidogrel plus ASS); HR: Hazard Ratio.

Der verlängerte Einsatz der DAPT in der Studie POINT reduzierte das Risiko ischämischer Ereignisse nicht stärker als die DAPT mit einer Dauer von 21 Tagen, wie sie in der Studie CHANCE zur Anwendung kam. In der Ereigniszeitanalyse nahm der Effekt der DAPT auf ischämische vaskuläre Ereignisse mit zunehmender Dauer deutlich ab, während das Blutungsrisiko über die Behandlungszeit hinweg weitgehend konstant blieb. Für die Studie POINT lag die mit Hilfe eines modellbasierten Ansatzes ermittelte optimale Behandlungsdauer bei 21 Tagen. Das Risiko, ein schweres ischämisches Ereignis (IS, Myokardinfarkt oder Tod durch ein ischämisches vaskuläres Ereignis) zu erleiden, wurde innerhalb der ersten 21 Tage durch DAPT um 35 % (Hazard Ratio [HR] 0,65; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,50–0,85; $p = 0,0015$) reduziert. In dem Zeitraum von 22 bis 90 Tagen nach Studieneinschluss war dieses Risiko dagegen um 38 % unter DAPT erhöht (HR 1,38; 95 % CI 0,81–2,35; $p = 0,24$). Basierend auf dieser Analyse wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis der DAPT von der EMA für eine Dauer von bis zu maximal 21 Tagen nach Symptombeginn als positiv eingeschätzt.

Nach Einschätzung der AkdÄ ist dagegen ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis nur in der ersten Behandlungswoche belegt: Werden die Daten der Studien POINT und CHANCE

gepoolt, so stehen in der ersten Woche 113 verhinderten schweren ischämischen Ereignissen sechs zusätzlich aufgetretene, schwerwiegende Blutungen gegenüber. Bereits in der zweiten Behandlungswoche verändert sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis deutlich; hier stehen sechs verhinderten schweren ischämischen Ereignissen zwei zusätzliche schwerwiegende Blutungen gegenüber (siehe Tabelle 2). Hierzu konsistent zeigt sich in der Studie POINT ein gegensätzlicher Effektschätzer, wenn eine Analyse stratifiziert nach Tag 0–7 vs. Tag 8–90 erfolgt: Während in der ersten Behandlungswoche der primäre Endpunkt signifikant seltener unter DAPT erreicht wird (HR 0,74; 95 % CI 0,55–0,99), so erleiden im nachfolgenden Zeitraum numerisch mehr Patienten unter DAPT ein schwerwiegendes ischämisches Ereignis (HR 1,03, 95 % CI 0,70–1,53).

Tabelle 2: Zeitverlaufsanalyse ischämischer Ereignisse und schwerwiegender Blutungen in den gepoolten Daten der Studien POINT und CHANCE

Endpunkt	Ereignisse, n							
	1. Woche		2. Woche		3. Woche		4. Woche	
	DAPT	ASS	DAPT	ASS	DAPT	ASS	DAPT	ASS
Kombinierter Endpunkt* ischämische Ereignisse, n	217	330	30	36	14	21	10	10
Differenz	–113		–6		–7		0	
Schwerwiegende Blutung, n	10	4	4	2	2	1	1	1
Differenz	+6		+2		+1		0	

* primärer Endpunkt der Studie POINT: ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt, Tod durch ischämisches Ereignis; sekundärer Endpunkt der Studie CHANCE: ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt, Tod durch kardiovaskuläres Ereignis.
ASS: Acetylsalicylsäure; DAPT: duale Thrombozytenaggregationshemmung (Clopidogrel plus ASS).

In der Studie CHANCE wurde im Interventionsarm nach Beendigung der DAPT die Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel bis Tag 90 fortgeführt. In Deutschland ist dagegen die Monotherapie mit ASS Mittel der Wahl zur Sekundärprophylaxe nach IS oder TIA. Eine kurzzeitige DAPT mit anschließender ASS-Monotherapie beruht deshalb auf einer Extrapolation der Studienergebnisse von CHANCE.

Ausgewählte Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen von Clopidogrel sind Blutungen. Pathophysiologische Erwägungen lassen vermuten, dass nach IS unter DAPT ein erhöhtes Risiko für eine hämorrhagische Transformation des Infarktgebietes besteht. In den Zulassungsstudien gibt es – bei hoch selektierten Patienten – keinen Beleg für diese Hypothese. In der Studie CHANCE traten intrazerebrale Blutungen gleich häufig in beiden Studienarmen auf, in der Studie POINT bestand unter DAPT ein numerisch geringfügig erhöhtes Risiko, das bei sehr kleinen Fallzahlen ($n = 8$) zufallsbedingt sein kann. Für weniger selektierte Patienten mit IS kann das Risiko intrazerebraler Blutungen unter DAPT aktuell nicht sicher beurteilt werden.

Ausgewählte Warnhinweise/Kontraindikationen/Interaktionen

- Es gibt keine Hinweise, dass eine höhere **Aufsättigungsdosis von Clopidogrel** oder eine höhere **Dosierung von ASS** mit einer stärkeren Reduktion von IS assoziiert ist.

Um Blutungsrisiken zu minimieren, wird deshalb entsprechend dem Protokoll der Studie CHANCE eine Aufsättigung mit 300 mg Clopidogrel und die Kombination mit niedrig dosiertem ASS (≤ 100 mg) empfohlen.

- **Patienten ≥ 65 Jahren** hatten in den gepoolten Daten ein doppelt so hohes Risiko für schwerwiegende Blutungen wie jüngere Patienten des gleichen Studienarms (ASS: 0,2 % vs. 0,5 %, DAPT: 0,4 % vs. 0,9 %). Die Risikosteigerung unter DAPT war dabei bei Patienten ≥ 65 Jahren geringfügig stärker ausgeprägt als bei jüngeren Patienten (HR 1,67 vs. 1,50). **Patienten ≥ 75 Jahre** machten in den gepoolten Daten 19 % der eingeschlossenen Patienten aus. Für diese Patienten liegen jedoch keine Subgruppenanalysen vor. Bei Patienten ≥ 75 Jahren sollte besonders kritisch Nutzen und Risiko einer DAPT abgewogen werden und ihre Dauer möglichst kurz gewählt werden.
- **Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz** waren aus den Studien POINT und CHANCE ausgeschlossen (POINT: Serumkreatinin > 2 mg/dL, CHANCE: nicht definiert). Es liegen insgesamt nur sehr wenige Daten zur Effektivität und Sicherheit von Clopidogrel bei Patienten mit Niereninsuffizienz vor. Eine kleine Studie zur Pharmakokinetik ($n = 16$) fand bei Patienten mit mittelgradig (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) und stark eingeschränkter Nierenfunktion (5–15 ml/min) eine Verlängerung der Blutungszeit, die der Wirkung von Clopidogrel bei nierengesunden Patienten entsprach (6). Aufgrund der begrenzten Erfahrung wird empfohlen, Clopidogrel bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz mit besonderer Vorsicht anzuwenden.

6 Deray G, Bagnis C, Brouard R et al.: Clopidogrel activities in patients with renal function impairment. Clin Drug Investig 1998; 16: 319-328.

Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis ¹	Kosten pro Gabe [€] ^{2,3}
Plavix® 75 mg, 300 mg, Iscover® 75 mg Filmtabletten	Aufsättigungsdosis: 1 x 300 mg anschließend: 1 x 75 mg/Tag (+ ASS ⁴)	Aufsättigungsdosis: Plavix® 300 mg: 11,14 € Plavix® 4 x 75 mg: 1,89 € ⁵ Iscover® 4 x 75 mg: 2,78 € ⁵ 75-mg-Dosis: Plavix® 75 mg: 0,47 € ⁵ Iscover® 75 mg: 0,70 € ⁵

Stand Lauer-Taxe: 01.09.2021.

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; ³Kostenberechnung ohne Aufsättigungsdosis; ⁴Acetylsalicylsäure (ASS): 75–100 mg/Tag; ⁵preisgünstiger Import.

Weiterführende Informationen

Clopidogrel (Iscover®, Plavix®) wurde für diese Indikation nicht in die Bewertung des Zusatznutzens nach § 35a SGB V vom G-BA aufgenommen, da es bereits vor in Kraft treten des AMNOG 2011 auf dem deutschen Markt eingeführt wurde.

Quelle

Europäischer Öffentlicher Beurteilungsberichte (EPAR): Assessment Report – Variation Iscover®, Plavix®, erschienen am 12. Februar 2021. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am 8. September 2021 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“).

Dapagliflozin (Forxiga®) (Herzinsuffizienz) (frühe Nutzenbewertung)

In Kürze

- Dapagliflozin ist zugelassen zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion bei erwachsenen Patienten.
- Das IQWiG sah einen **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren** Zusatznutzen.
- Nach Einschätzung der AkdÄ bestand ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen bei Patienten mit Herzinsuffizienz der **NYHA-Klasse II** und ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen** Zusatznutzen bei Patienten mit Herzinsuffizienz der **NYHA-Klasse III/IV**.
- Der **G-BA** beschloss einen **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen.

Dapagliflozin ist ein Inhibitor des renalen Natrium(Sodium)-Glukose-Cotransporters-2 (SGLT-2). Bei Hyperglykämie bewirkt Dapagliflozin eine verstärkte renale Glukose-Ausscheidung und damit eine insulinunabhängige Blutzuckersenkung. Der Wirkmechanismus bei Herzinsuffizienz ist noch nicht vollständig geklärt. Neben der im Vordergrund stehenden diuretischen Wirkung werden auch Effekte auf den Myokardstoffwechsel, auf Ionenkanäle und Adipokine sowie auf eine Myokardfibrose diskutiert.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legte die folgende Fragestellung fest und definierte dazu die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT):

Indikation	ZVT
Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome

Vorgelegte Evidenz

Vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) wurde die multizentrische, doppelblinde, randomisiert-kontrollierte Studie **DAPA-HF** (1) vorgelegt. Die Studie schloss 4744 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz und reduzierter ($\leq 40\%$) linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) ein. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zur einmal täglichen Gabe von Dapagliflozin 10 mg oder Placebo randomisiert. Zusätzlich sah das Studienprotokoll

Literatur

- 1 McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al.: Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008.

in beiden Studienarmen eine individuell optimierte Standardtherapie der Herzinsuffizienz vor. Die mediane Behandlungsdauer betrug in beiden Armen 18 Monate.

Knapp ein Drittel der Patienten befand sich zu Studienbeginn im NYHA (New York Heart Association)-Stadium III, zwei Drittel im NYHA-Stadium II. Patienten im NYHA-Stadium IV machten nur 1 % der Studienpopulation aus. Weniger als die Hälfte (45 %) der Patienten wies einen Diabetes mellitus Typ 2 auf. Die Patientencharakteristika zwischen den Armen waren ausgeglichen und entsprechen insgesamt der deutschen Versorgungssituation. Nahezu alle Patienten erhielten zu Studienbeginn eine Kombinationstherapie aus einem ACE(Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmer bzw. ARB (Angiotensinrezeptorblocker), einem Betablocker und Diuretika, 71 % zusätzlich einen MRA (Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten). Eine Medikation mit einem ARNI (Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor) erfolgte zu Studienbeginn nur bei 11 % der Patienten. Die Therapie der Herzinsuffizienz wurde im Studienverlauf bei knapp der Hälfte der Patienten verändert. Dabei wurden im Verlauf geringfügig mehr Patienten mit ARNI behandelt als zu Studienbeginn (15 % im Dapagliflozin-Arm und 16 % im Placebo-Arm).

Der primäre kombinierte Endpunkt bestand aus einer „Verschlechterung der Herzinsuffizienz“ (notfallmäßige stationäre Aufnahme oder ambulante ärztliche Behandlung mit i.v. Therapie der Herzinsuffizienz) oder kardiovaskulärem Tod. Dapagliflozin senkte in der Gesamtpopulation signifikant die Mortalität (11,6 % vs. 13,9 %; relatives Risiko (RR) 0,83 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,71–0,97)) und die Rate an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (9,7 % vs. 13,4 %; RR 0,70 (95 % CI 0,59–0,83)). Es bestand eine signifikante Effektmodifikation der Mortalität durch den Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA-Stadium. Während bei Patienten im NYHA-Stadium II die Mortalität signifikant reduziert wurde (7,8 % vs. 12,0 %; RR 0,64 (95 % CI 0,51–0,80)), wurde bei Patienten in den NYHA-Stadien III/IV die Mortalität numerisch sogar gesteigert (19,7 % vs. 17,7 %; RR 1,12 (95 % CI 0,89–1,42)). Bezüglich der Rate an Hospitalisierungen stellte das NYHA-Stadium keinen Effektmodifikator dar.

Die vorliegenden Daten zeigen keine signifikante Zunahme von unerwünschten Ereignissen (UE) unter Dapagliflozin. Numerisch gehäuft traten Symptome eines Volumenmangels auf (7,5 % vs. 6,8 %) sowie sehr selten Fälle einer Ketoazidose (3/2373 = 0,1 %).

Dossierbewertung des IQWiG

Das IQWiG (2) sieht einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dapagliflozin. Laut IQWiG bestehen Unsicherheiten insbesondere bezüglich der Anwendung von ARNI, der Therapieanpassungen im Studienverlauf und der Erfassung der UE:

- Laut IQWiG ist die ZVT eingeschränkt umgesetzt, da lediglich ein geringer Anteil der Patienten ARNI erhielt. Bei ca. 8 % der Patienten lagen laut pU Kontraindikationen für die Gabe eines ARNI vor. Bei der Mehrzahl der Patienten (ca. 78 %) verweist der pU lediglich auf die bereits bestehende Behandlung der Patienten mit einem ACE-Hemmer oder ARB.
- Es fehlen Angaben zur Dosierung der Begleitmedikation und einer gegebenenfalls vorgenommenen Modifikation im Studienverlauf.

2 IQWiG Dossierbewertung: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4195/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dapagliflozin_D-613.pdf.

- In der Studie DAPA-HF wurden nicht alle UE systematisch erhoben. Nichtschwerwiegende UE wurden nur dann erhoben, wenn sie zum Therapieabbruch oder einer Dosisreduktion führten oder zu einer vom pU prädefinierten Auswahl von UE gehörten.

Stellungnahme der AkdÄ

Aus Sicht der AkdÄ (3) kann die Studie DAPA-HF nur dann zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, wenn die Eskalation auf ARNI kein zwingender Bestandteil einer „optimierten Standardtherapie“ ist. Die Umstellung auf ARNI ist aufwendig, da sie engmaschige Blutdruck- und Laborkontrollen und eine hohe Compliance des Patienten erfordert. In der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) (4) werden ARNI nur mit abgeschwächtem Empfehlungsgrad als Eskalationstherapie empfohlen, „unter Berücksichtigung der Unsicherheiten bezüglich der Langzeitverträglichkeit und des Nebenwirkungsprofils“. Diese Sonderstellung in der Herzinsuffizienztherapie spiegelt sich auch in den vergleichsweise geringen Verordnungszahlen von ARNI wider.

Die AkdÄ bewertet den Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber einer optimierten Basistherapie der Herzinsuffizienz, die entsprechend der NVL eine Kombination aus ACE-Hemmer/ARB mit Betablockern und MRA sowie eine suffiziente Therapie mit Diuretika beinhaltet. Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung dieser Basistherapie in der Studie DAPA-HF ergeben sich dadurch, dass bei 14 % (Dapagliflozin) bzw. 15 % (Placebo) der Patienten die Gründe für die Nichtbehandlung mit einem MRA unzureichend beschrieben sind („andere Gründe“) und keine Angaben zu den Dosierungen der Medikation vorliegen. Zudem stimmt die AkdÄ dem IQWiG darin zu, dass die UE nicht vollständig beurteilt werden können. So wurden beispielsweise nichtschwere Genitalinfektionen in der Studie DAPA-HF nicht erfasst, obgleich sie in früheren Studien unter Dapagliflozin signifikant gehäuft auftraten. (5) Aufgrund dieser Einschränkungen liegt aus Sicht der AkdÄ lediglich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen vor.

Bei der Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt die AkdÄ die signifikante Effektmodifikation der Mortalität durch den Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klasse. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Dapagliflozin bei Patienten mit NYHA-Klasse II wird als beträchtlich beurteilt, da bei diesen Patienten unter Dapagliflozin die Gesamtmortalität signifikant um 4,2 % reduziert war. Bei Patienten mit NYHA-Klasse III/IV zeigte sich dagegen ein numerisch gegenläufiger Effekt. Eine signifikante Wirkung auf patientenrelevante Endpunkte bestand bei Patienten im NYHA-Stadium III/IV lediglich bezüglich der Hospitalisierungsrate. Die AkdÄ schätzt deshalb das Ausmaß des Zusatznutzens von Dapagliflozin bei Patienten mit NYHA-Klasse III/IV nur als gering ein.

Beschluss des G-BA

Nach Einschätzung des G-BA (6) ist keine hinreichend klare Abgrenzung zwischen NYHA-Stadium II und NYHA-Stadium III möglich, um darauf basierend für die Nutzenbewertung eine Unterscheidung in verschiedene Patientenpopulationen vorzunehmen. Der G-BA stuft deshalb für die Gesamtpopulation das Ausmaß des Zusatznutzens von Dapagliflozin als beträchtlich ein. Die Effektmodifikation hinsichtlich des Schweregrades der Herzinsuffizienz schränkt jedoch aus Sicht des G-BA die Aussagekraft der Studienergebnisse ein. Weitere Einschränkungen ergeben sich durch das Fehlen einer systematischen Erhebung der UE

3 Stellungnahme der AkdÄ: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Dapagliflozin/Dapagliflozin-IE1.pdf>.

4 Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale Versorgungsleitlinie: Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/3-auflage>. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); AWMF-Register Nr. nvl-006, 3. Auflage, Version 2, 2019.

5 Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al.: Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-357.

6 G-BA: Tragende Gründe: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4846/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613.pdf.

und Unklarheiten bezüglich der optimalen Begleittherapie. Aufgrund dieser Unsicherheiten sieht der G-BA nur einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Ergebnisse der Nutzenbewertung von Dapagliflozin

Dossierbewertung des IQWiG	Stellungnahme der AkdÄ	Beschluss des G-BA
Anhaltspunkt für einen <u>nicht quantifizierbaren</u> Zusatznutzen	Anhaltspunkt für einen <ul style="list-style-type: none"> • <u>beträchtlichen</u> Zusatznutzen bei Patienten im NYHA-Stadium II • <u>geringen</u> Zusatznutzen bei Patienten im NYHA-Stadium III/IV 	Anhaltspunkt für einen <u>beträchtlichen</u> Zusatznutzen

Dieser Artikel wurde am 24. Juni 2021 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“).

Esketamin (Spravato®) ▼¹

(frühe Nutzenbewertung)

In Kürze

- Esketamin ist in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie bei erwachsenen Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression zugelassen zur Akutbehandlung depressiver Symptome, die nach ärztlichem Urteil einem psychiatrischen Notfall entsprechen. Außerdem besteht eine Zulassung, in Kombination mit einem SSRI (selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) oder SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer), bei Erwachsenen mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode einer Major Depression, die auf mindestens zwei unterschiedliche Antidepressiva (AD) nicht angesprochen hat (therapieresistente Depression, TRD).
- Nach Einschätzung des **IQWiG** und der **AkdÄ** ist der Zusatznutzen von Esketamin in beiden Anwendungsgebieten **nicht belegt**.
- Der **G-BA** beschloss einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen zur Akutbehandlung depressiver Symptome**, die nach ärztlichem Urteil einem psychiatrischen Notfall entsprechen. Bei der Behandlung von Patienten mit **TRD** ist laut G-BA Beschluss ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Esketamin, das S-Enantiomer von Ketamin, ist ein nichtselektiver, nichtkompetitiver Antagonist des N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptors, eines ionotropen Glutamatrezeptors. Als Wirkmechanismus wird eine durch die NMDA-Blockade bewirkte vorübergehende Erhöhung der Glutamatfreisetzung angenommen. Diese stimuliert den α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isloxazol-Propionsäure-Rezeptor (AMPA), was wiederum zu einer Erhöhung der neurotrophen Signalübertragung führt. Im Gegensatz zu anderen antidepressiven Therapien zielt die primäre Wirkung von Esketamin nicht direkt auf Monoamine, γ -Aminobuttersäure(GABA)- oder Opioidrezeptoren. Die Verabreichung von Esketamin erfolgt als Nasenspray.

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.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legte die folgenden Fragestellungen fest und definierte dazu die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT):

Indikation	ZVT
Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression , die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben	<ul style="list-style-type: none"> • eine Augmentation mit Lithium oder • eine Augmentation mit Quetiapin retard oder • die Kombination mit einem 2. Antidepressivum oder • ein Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.
Erwachsene mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression als akute Kurzzeitbehandlung , zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen	Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> • Krisenintervention/Psychotherapie • medikamentöser Akuttherapie zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischen Symptomen, Unruhe • Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation • elektrokonvulsiver Therapie

Vorgelegte Evidenz

Für das Anwendungsgebiet **TRD** wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) zwei doppelblinde, multizentrische, randomisierte Studien identifiziert, **TRANSFORM-2** (1) und **TRANSFORM-3** (2). Die Patienten litten an einer mittelschweren bis schweren Depression ohne psychotische Symptome. Zahlreiche Ausschlusskriterien (z. B. Persönlichkeitsstörungen, Substanzabhängigkeit, Hypertonus) führten zu einer hochselektierten Patientengruppe. Die Studie TRANSFORM-2 untersuchte Esketamin bei Patienten unter 65 Jahren, die Studie TRANSFORM-3 ausschließlich bei Patienten ab 65 Jahren. Mit Ausnahme leicht unterschiedlicher Dosierungsschemata haben die beiden TRANSFORM-Studien ein nahezu identisches Design mit jeweils vierwöchigem Screening, vierwöchiger Behandlungsphase und zweiwöchiger Nachbeobachtung.

In die Screeningphase wurden Patienten eingeschlossen, die retrospektiv auf mindestens ein Antidepressivum nicht angesprochen hatten. Sprachen diese Patienten in der Screeningphase auch auf ihre aktuelle antidepressive Medikation nicht an, erfolgte eine Randomisierung 1:1 zu Esketamin oder Placebo (TRANSFORM-2: n = 227, TRANSFORM-3: n = 138). Die Patienten erhielten zweimal wöchentlich Esketamin bzw. Placebo als Nasenspray, jeweils in Kombination mit einem neu begonnenen, offen verabreichten oralen Antidepressivum (SSRI: Escitalopram, Sertralin; oder SNRI: Duloxetin, retardiertes Venlafaxin). Die Startdosis des Nasensprays von 28 mg (TRANSFORM-3) bzw. 56 mg (TRANSFORM-2) konnte durch den Prüfarzt entsprechend seiner Einschätzung der Effektivität und Verträglichkeit auf bis zu 84 mg gesteigert werden.

Primärer Endpunkt der TRANSFORM-Studien war die Veränderung der depressiven Symptomatik vom Ausgangswert zu Tag 28, beurteilt anhand des MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale). Der MADRS-Gesamtscore beträgt zwischen 0 und 60 Punkte, wobei höhere Werte stärkeren depressiven Symptomen entsprechen. In beiden Studien unterschied sich der MADRS-Score an Tag 28 um vier Punkte zwischen dem Esketamin- und Placebo-Arm. Dieser Unterschied erreichte in der Studie TRANSFORM-2 statistische Signifikanz (-21 vs. -17, p = 0,020), nicht aber in der Studie TRANSFORM-3 (-10 vs. -6, p = 0,059). Unerwünschte Ereignisse (UE) traten deutlich gehäuft unter Eske-

Literatur

- 1 Popova V, Daly EJ, Trivedi M et al.: Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: A randomized double-blind active-controlled study. *Am J Psychiatry* 2019; 176: 428-438.
- 2 Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y et al.: Efficacy and safety of esketamine nasal spray plus an oral antidepressant in elderly patients with treatment-resistant depression-TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry* 2020; 28: 121-141.

tamin auf, insbesondere Dissoziation, Übelkeit, Schwindel und erhöhter Blutdruck. Die meisten Ereignisse waren mild bis moderat und bestanden nur am Tag der Applikation. Während der Studien TRANSFORM-2 und TRANSFORM-3 traten keine Suizide oder Suizidversuche auf.

Zur Indikation **Akutbehandlung depressiver Symptome** legte der pU zwei doppelblinde, multizentrische, randomisierte Studien vor, **ASPIRE-1** (3) (n = 226) und **ASPIRE-2** (4) (n = 230), die ein identisches Design aufweisen: Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression und gegenwärtigen Suizidgedanken mit Handlungsabsicht wurden 1:1 randomisiert zu Esketamin oder Placebo. Die Behandlung erfolgte zweimal wöchentlich mit Esketamin 84 mg bzw. Placebo als Nasenspray über 25 Tage, bei Unverträglichkeit war einmalig eine Dosisreduktion auf 56 mg erlaubt. Alle Patienten wurden stationär aufgenommen und erhielten eine neu initiierte oder optimierte Therapie mit Antidepressiva (Monotherapie oder Augmentationstherapie; ausgenommen Monoaminoxidase-Hemmer). Die Durchführung einer EKT (elektrokonulsive Therapie) war per Studienprotokoll in beiden Armen ausgeschlossen. Ähnliche Ausschlusskriterien wie in den TRANSFORM-Studien führten auch hier zu einer hohen Patientenselektion.

Primärer Endpunkt der ASPIRE-Studien war die Veränderung der allgemeinen depressiven Symptomatik, gemessen als Veränderung des MADRS-Gesamtscores 24 Stunden nach Beginn der Studienmedikation. In der gepoolten Analyse bestand nach 24 Stunden ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen von im Mittel vier Punkten (Esketamin vs. Placebo: –16 vs. –12). Eine signifikant stärkere Reduktion des MADRS-Scores zeigte sich im Esketamin-Arm vier Stunden nach der ersten Dosisgabe; ab Tag 4 verringerte sich der Behandlungsunterschied jedoch auf drei Punkte. Die Konfidenzintervalle der Effektstärken (Hedges' g) schlossen zu allen untersuchten Zeitpunkten den Bereich eines klinisch unbedeutenden Effekts (< 0,2) ein. Daher ist die klinische Relevanz des gezeigten Effekts unsicher (5).

Die Suizidalität wurde erhoben per SIBAT (Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool). Weder für die patientenberichteten noch für die arztbewerteten Module zeigte sich an Tag 25 und an Tag 90 ein statistisch signifikanter Unterschied. (6) Während der randomisierten Behandlungsphase ereigneten sich in der Studie ASPIRE-1 in beiden Armen je ein Suizidversuch, in der Studie ASPIRE-2 in beiden Armen je drei Suizidversuche. In der Nachbeobachtungsphase kam es im Vergleich zu Placebo numerisch häufiger zu Suizidversuchen im Esketamin-Arm (ASPIRE-1: 3 % vs. 2 %; ASPIRE-2: 5 % vs. 1 %). In der Studie ASPIRE-1 verstarb ein Patient aus dem Esketamin-Arm während der Nachbeobachtung durch Suizid. Im EPAR der European Medicines Agency (EMA) werden insgesamt vier Suizide im Esketamin-Arm berichtet (vs. keine unter Placebo). Aufgrund der kleinen Fallzahlen lässt sich jedoch keine sichere Aussage zum Suizidrisiko unter Esketamin ableiten (7).

Wie in den TRANSFORM-Studien traten auch in den ASPIRE-Studien vermehrt akute UEs unter Esketamin auf. Signifikant häufiger im Vergleich zu Placebo waren unter anderem Blutdruckerhöhungen, Schwindel, Sedierung, Dissoziation und ein vermutetes Missbrauchspotenzial. Bezüglich schwerer UEs bestand kein signifikanter Unterschied.

3 Fu DJ, Ionescu DF, Li X et al.: Esketamine nasal spray for rapid reduction of major depressive disorder symptoms in patients who have active suicidal ideation with intent: double-blind, randomized study (ASPIRE I). *J Clin Psychiatry* 2020; 81: 19m13191.

4 Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X et al.: Esketamine nasal spray for rapid reduction of depressive symptoms in patients with major depressive disorder who have active suicide ideation with intent: Results of a phase 3, double-blind, randomized study (ASPIRE II) (Supplement). *Int J Neuropsychopharmacol* 2021; 24: 22-31.

5 Dossier zur Nutzenbewertung, Modul4B (Depression, akute Kurzzeittherapie): https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4501/2021-02-26_Modul4B_Esketamin.pdf.

6 IQWiG Dossierbewertung, Addendum (Depression, akute Kurzzeittherapie): https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4763/20210-08-19_Addendum-IQWiG-Esketamin_D-659.pdf.

7 EPAR Assessment report (Depression, akute Kurzzeittherapie): https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/spravato-h-c-4535-ii-0001-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

Dossierbewertung des IQWiG

Aus Sicht des IQWiG (8;9) ist ein Zusatznutzen für beide Anwendungsgebiete nicht belegt, da die vorgelegten Studien ungeeignet für die Nutzenbewertung sind. In den TRANSFORM-Studien wird die randomisierte Behandlungsphase mit vier Wochen als zu kurz angesehen, um eine Effektivität von Esketamin in der Indikation TRD beurteilen zu können. Laut IQWiG wurde außerdem in allen vorgelegten Studien zu beiden Anwendungsgebieten die ZVT nicht adäquat umgesetzt.

Bei **TRD** stehen als ZVT mehrere therapeutische Strategien zur Verfügung. In den TRANSFORM-Studien erfolgte am ehesten der „Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse“. Es ist jedoch aufgrund unzureichender Dokumentation nicht rekonstruierbar, wie viele der eingeschlossenen Patienten vor Studienbeginn ausschließlich eine antidepressive Monotherapie erhielten. Eine unklare Anzahl von Patienten wurde mit einer Kombinationstherapie aus zwei Antidepressiva behandelt oder erhielt eine Augmentation (beispielsweise mit Lithium). Eine Umstellung dieser Patienten auf eine Monotherapie entspricht nicht der vorgegebenen ZVT.

Bei der **Akutbehandlung depressiver Symptome** sollen laut G-BA auch nichtmedikamentöse Therapieoptionen Berücksichtigung finden, insbesondere die EKT und Krisenintervention/Psychotherapie. In den Studien ASPIRE-1 und ASPIRE-2 wurde die EKT per Studienprotokoll ausgeschlossen, obwohl aufgrund der definierten Ausschlusskriterien keine Patienten mit Kontraindikationen für eine EKT an den Studien teilnahmen. Aus Sicht des IQWiG besteht somit kein medizinisch plausibler Grund für einen generellen Ausschluss der EKT als Behandlungsoption. Zudem ist unklar, inwiefern eine begleitende Krisenintervention/Psychotherapie in den Studien ASPIRE-1 und ASPIRE-2 umgesetzt wurde. Laut der Dokumentation des pU haben lediglich 4,8 % der Patienten in der Studie ASPIRE-2 eine Psychotherapie erhalten, für die Studie ASPIRE-1 sind hierzu keine Angaben verfügbar.

Stellungnahme der AkdÄ

Die AkdÄ (10) folgt der Einschätzung des IQWiG, dass ein Zusatznutzen von Esketamin für das Anwendungsgebiet **TRD** nicht belegt ist, da keine geeigneten Studien zur Nutzenbewertung vorliegen. In den TRANSFORM-Studien erfolgte der Vergleich gegen Placebo und nicht gegen eine aktive Substanz; es könnte somit allenfalls beurteilt werden, welchen zusätzlichen Effekt die zeitgleiche Add-on-Gabe von Esketamin bei einem Wechsel des Antidepressivums im Falle einer Monotherapie erzielt. Allerdings widerspricht es dem klinisch üblichen Vorgehen, gleichzeitig zwei neue Antidepressiva (wie im Esketamin-Arm der TRANSFORM-Studien) zu beginnen.

Die S3-Leitlinie „Unipolare Depression“ empfiehlt die Überprüfung des Therapieerfolgs erst drei- bis vier Wochen nach Erreichen der Standarddosis (11). Es ist davon auszugehen, dass in den TRANSFORM-Studien zumeist eine Aufdosierung des neu begonnenen SSRI oder SNRI erfolgte. Die Studiendauer war somit zu kurz, um in den Placebo-Nasenspray-Armen eine ausreichende Chance auf Ansprechen zu bieten.

Die ZVT-Option „Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse“ ist aus Sicht der AkdÄ uneindeutig formuliert. Es bleibt unklar, wie diese Option bei Studienteilnehmern umgesetzt werden soll, deren bisherige Therapieresistenz nicht

8 IQWiG Dossierbewertung (Depression, akute Kurzzeittherapie): https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4502/2021-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Esketamin_D-659.pdf.

9 IQWiG Dossierbewertung (Depression, therapieresistent): https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4490/2021-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Esketamin_D-658.pdf.

10 Stellungnahme der AkdÄ (Depression, therapieresistent): <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Esketamin/Esketamin-EB2.pdf>.

11 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie: Unipolare Depression: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-005I_S3_Unipolare_Depression_2017-05.pdf (letzter Zugriff: 10. Juni 2021). AWMF-Register-Nr.: nvl-005. Langversion 2. Auflage, Stand: 2015.

unter einer Monotherapie, sondern unter einer kombinierten Pharmakotherapie bestand. Die Beendigung einer Kombinations- oder Augmentationstherapie mit Wechsel auf eine antidepressive Monotherapie entspricht keiner leitlinienkonformen Behandlungsoption. Zudem existieren auch für die Patienten mit vorbestehender Monotherapie bessere evidenzgestützte Behandlungsalternativen als der Wechsel des Antidepressivums (11;12).

Im Anwendungsgebiet **Akutbehandlung depressiver Symptome** (psychiatrischer Notfall) bestehen aus Sicht der AkdÄ (13) Zweifel, ob die Basistherapie der vorgelegten Studien der aktuellen Standardtherapie im deutschen Versorgungskontext entspricht. Zusätzlich zu den durch das IQWiG kritisierten Punkten bemängelt die AkdÄ, dass nur bei sehr wenigen Patienten eine Augmentationstherapie mit Lithium dokumentiert bzw. durchgeführt wurde. Nur für Lithium ist ein suizidpräventiver Effekt nachgewiesen (14). Durch den Ausschluss (EKT) bzw. die zu geringe Anwendung/Dokumentation (Psychotherapie, Lithium-augmentation) wichtiger Therapiestrategien für suizidgefährdete depressive Patienten führt die Studiendurchführung von ASPIRE-I und ASPIRE-II insgesamt zu einer Überschätzung des Nutzens von Esketamin. Dies erscheint insbesondere relevant, weil Esketamin lediglich einen geringen bis moderaten, kurz anhaltenden Effekt auf die Depressionsschwere nach MADRS-Fremdbeurteilung gezeigt hat.

Ein Zusatznutzen von Esketamin, insbesondere hinsichtlich eines raschen Wirkeintritts, ist nicht auszuschließen. Anhand der vorliegenden Studien sieht die AkdÄ diesen aber nicht mit hinreichender Sicherheit nachgewiesen. Demgegenüber stehen deutlich gehäufte akute Nebenwirkungen, ein Missbrauchspotenzial und ein Warnsignal für ein erhöhtes Suizidrisiko beim Absetzen/Entzug. Nach Einschätzung der AkdÄ ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Esketamin im Vergleich zur etablierten Standardtherapie auf Grundlage der vorliegenden Daten insgesamt als ungünstig zu beurteilen. Aus Sicht der AkdÄ ist deshalb ein Zusatznutzen von Esketamin für die Indikation „Akutbehandlung depressiver Symptome“ nicht belegt.

Beschluss des G-BA

Der G-BA (15) teilt die Einschätzung des IQWiG und der AkdÄ, dass die Studien TRANSFORM-2 und TRANSFORM-3 aufgrund ihrer Studiendauer und ihrer unzureichenden Umsetzung der ZVT für die Nutzenbewertung ungeeignet sind. Ein Zusatznutzen von Esketamin für das Anwendungsgebiet **TRD** ist deshalb nicht belegt.

Der G-BA (16) beschließt im Anwendungsgebiet **Akutbehandlung depressiver Symptome** einen Zusatznutzen. Trotz der Unsicherheiten hinsichtlich EKT und psychotherapeutischer Maßnahmen sieht der G-BA die antidepressive Basistherapie in ASPIRE-1/-2 als eine „hinreichende Annäherung“ an die ZVT an.

Aus Sicht des G-BA führt die zusätzliche Gabe von Esketamin zu einer klinisch relevanten Verbesserung der depressiven Symptomatik in der Messung des MADRS. Dieser Vorteil überwiegt nach Einschätzung des G-BA das gehäufte Auftreten spezifischer UEs. Allerdings ist laut G-BA im untersuchten Anwendungsgebiet die Beeinflussung der Suizidalität besonders relevant. Da sich hier kein Vorteil von Esketamin zeigt, stellt der G-BA insgesamt nur einen geringen Zusatznutzen fest, dessen Aussagekraft aufgrund von Unsicherheiten bei der Umsetzung der ZVT lediglich als Anhaltspunkt eingestuft wird.

12 Bschor T, Kern H, Henssler J, Baethge C: Switching the antidepressant after nonresponse in adults with major depression: A systematic literature search and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2018; 79: 16r10749.

13 Stellungnahme der AkdÄ (Depression, akute Kurzzeittherapie): <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Esketamin/Esketamin-EB1.pdf>.

14 Cipriani A, Hawton K, Stockton A, Geddes JR: Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: f3646.

15 G-BA: Tragende Gründe (Depression, therapieresistent): https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7780/2021-08-19_AM-RL-XII_Esketamin-TRD_D-658_TrG.pdf.

16 G-BA: Tragende Gründe (Depression, akute Kurzzeittherapie): https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7781/2021-08-19_AM-RL-XII_Esketamin_D-659_TrG.pdf.

Arzneimittel: Sinnvolle Studien nach der Zulassung

Nachdruck aus: Deutsches Ärzteblatt 2021; 118: A 1148-1152

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft erklärt, an welchen Postzulassungsstudien Ärztinnen und Ärzte teilnehmen sollten – und an welchen nicht.

Häufig sind nach der Zulassung eines Arzneimittels noch viele Fragen offen, die für die Gesamtbewertung des neuen Medikaments von großer Bedeutung sind. Denn die klinischen Studien, auf denen die Zulassung beruht, werden in der Regel über einen relativ kurzen Zeitraum mit einer begrenzten Anzahl von nach strengen Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählten Patienten durchgeführt, die meist einem „durchschnittlichen“ Patienten in der Praxis nicht entsprechen (1). Anhand dieser Studien überprüfen die Arzneimittelbehörden im Zulassungsverfahren primär die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels (2). Als Indikator für die Wirksamkeit sind dabei häufig nicht validierte Surrogatendpunkte ausreichend für die Zulassung (3).

Daher fehlen nach der Zulassung oft Daten zu patientenrelevanten Endpunkten wie zur Mortalität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ebenso wie „Head-to-head“-Vergleiche mit anderen Therapieoptionen. Außerdem fehlen Daten zum Nutzen und Schaden eines Arzneimittels bei längerfristiger Anwendung und bei besonderen Patientengruppen wie beispielsweise älteren Patienten. Auch können seltene Nebenwirkungen, Wechselwirkungen oder andere Risiken im Zusammenhang mit der Arzneimittelanwendung in den klinischen Studien vor der Zulassung üblicherweise nicht erkannt werden (1). Die Ergebnisse der Zulassungsstudien sind zudem häufig nur eingeschränkt auf Patienten in Deutschland übertragbar, denn es handelt sich oft um international und multizentrisch durchgeführte Studien, die große regionale Unterschiede bei den Studienteilnehmern und bei den Studienergebnissen aufweisen (4). Darüber hinaus fehlt eine Bestätigung der Studienergebnisse, auf denen die Zulassung beruht. Besonders bei Arzneimitteln, die mit beschleunigter Zulassung auf den Markt gebracht wurden oder als Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drug), besteht häufig nur eine schwache Evidenzbasis.

Sinnvolle Studienarten

Anwendungsbeobachtungen (AWB) können die klinisch relevanten offenen Fragen nach der Zulassung eines Arzneimittels nicht beantworten und werden häufig aus Marketinginteressen durchgeführt. Deshalb hat die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Kolleginnen und Kollegen von einer Teilnahme abgeraten (5). Es gibt jedoch Studien nach der Zulassung, die die Arzneimittelkommission ausdrücklich unterstützt. Dazu gehören von den Arzneimittelbehörden angeordnete „Post-Authorisation Safety Studies“ (PASS) und „Post-Authorisation Efficacy Studies“ (PAES) sowie die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) angeordneten anwendungsbegleitenden Datenerhebungen.

Schott, G.
Klemperer, D.
Lieb, K.
für den
Fachausschuss für
Transparenz
und Unabhängigkeit
der AkdÄ

Literatur

- 1 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Pharmakovigilanz: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/_node.html. Letzter Zugriff: 26. Januar 2021.
- 2 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Arzneimittelzulassung: https://www.bfarm.de/DE/Buerger/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/_node.html. Letzter Zugriff: 26. Januar 2021.
- 3 Surrogate patientenrelevanter Endpunkte. In: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Hrsg.). Allgemeine Methoden: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf (letzter Zugriff: 11. März 2021). Version 6.0 vom 5. November 2020; 44-46.
- 4 Können therapeutische Ergebnisse größer internationaler Arzneimittelstudien auf Patienten in Mitteleuropa übertragen werden? Arzneimittelbrief 2020; 54: 69.
- 5 Schott G, Ludwig W-D, Lieb K: Anwendungsbeobachtungen: Erkenntnisgewinn ist gering. Dtsch Arztebl 2020; 117: A 1380-1381.

Tabelle 1: Studienarten und Datenquellen zur Erhebung von Daten nach der Zulassung (modifiziert nach (6))

Studienart	Inhalt der Studie
Klinische Prüfung Phase IV	Eine klinische Prüfung bei Menschen ist jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen, Nebenwirkungen festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen (§ 4 Abs. 23 Satz 1 Arzneimittelgesetz [AMG]; gilt nicht für nichtinterventionelle Studien). Bei einer klinischen Prüfung der Phase IV werden die Arzneimittel innerhalb der Zulassungsbedingungen eingesetzt; die Behandlung und die Diagnostik folgen einem vorab festgelegten Prüfplan. Genehmigungsverfahren gemäß §§ 40–42 b AMG und der Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Studien mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-V) erforderlich sowie eine Anzeige gemäß § 67 Abs. 1 AMG.
Nichtinterventionelle Studie (NIS)	Eine nichtinterventionelle Studie ist eine Untersuchung, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden. Dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und der Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben für das betreffende Arzneimittel (§ 4 Abs. 23 Satz 3 AMG). Eine NIS ist keine klinische Prüfung und daher nicht genehmigungspflichtig, aber gemäß § 67 Abs. 6 AMG gegenüber der zuständigen Bundesoberbehörde, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, dem GKV-Spitzenverband und dem Verband der Privaten Krankenversicherung meldepflichtig.
Anwendungsbeobachtung (AWB)	Anwendungsbeobachtungen sind eine Untergruppe der nichtinterventionellen Studien im Sinne von § 4 Abs. 23 Satz 3 AMG. Bei Anwendungsbeobachtungen handelt es sich um Untersuchungen, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln. Unter den Begriff der Anwendungsbeobachtungen fallen nichtinterventionelle Studien, in denen eine prospektive Datenerhebung erfolgt. Dabei werden die gesammelten Daten explizit zum Zweck der Durchführung der Studie erhoben (Primärdatenerhebung). Insofern wurden die Daten nicht bereits aus einem anderen Grund dokumentiert. Register, die die Erfassung von Daten zur Erkrankung zum Gegenstand haben, zum Beispiel Krebsregister, und für die nicht festgelegt wurde, dass weitgehend Personen mit einer definierten medikamentösen Therapie in das Register eingeschlossen werden sollen, fallen nicht unter den Begriff einer AWB im Sinne des § 67 Abs. 6 AMG. Da nur solche Prüfungen als Anwendungsbeobachtungen einzustufen sind, in denen die Datensammlung vorausschauend zum Zwecke der Auswertung innerhalb einer solchen Prüfung erfolgt, fallen Sekundärdatenanalysen, in denen Daten ohne direkten Bezug zum primären Erhebungsanlass genutzt werden, nicht unter den Begriff einer AWB (24). Da eine AWB als Untergruppe einer NIS keine klinische Prüfung ist, ist sie nicht genehmigungspflichtig, aber anzeigepflichtig gemäß § 67 Abs. 6 AMG.
Post-Authorisation Safety Study (PASS) (Unbedenklichkeitsprüfung)	PASS bezeichnet jede Prüfung zu einem zugelassenen Arzneimittel, die durchgeführt wird, um ein Sicherheitsrisiko zu ermitteln, zu beschreiben oder zu quantifizieren, das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels zu bestätigen oder die Effizienz von Risikomanagement-Maßnahmen zu messen (§ 4 Abs. 34 AMG). PASS umfasst die nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (NISPASS) und die interventionelle klinische Prüfung nach der Zulassung. In aller Regel werden PASS im Risikomanagementplan des Arzneimittels als zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahme aufgeführt. Wenn eine PASS vom Zulassungsinhaber initiiert wird, dann besteht in Deutschland eine Anzeigepflicht nach § 63 f AMG. Unabhängige Unbedenklichkeitsprüfungen, die ohne Beteiligung des Zulassungsinhabers durchgeführt werden, sind vom Durchführenden als AWB nach § 67 Abs. 6 AMG anzuzeigen. Beispiel: prospektive Beobachtungsstudie zum Postinjektionssyndrom nach Olanzapin bei Patienten mit Schizophrenie (28).
Post-Authorisation Efficacy Study (PAES)	PAES bezeichnet jede Prüfung zu einem zugelassenen Arzneimittel, die durchgeführt wird, um wissenschaftliche Unsicherheiten hinsichtlich der Wirksamkeit zum Zeitpunkt der Zulassung aufzuklären (im Sinne des § 28 Abs. 3 a u. 3 b AMG). PAES umfasst sowohl nichtinterventionelle Wirksamkeitsprüfungen nach der Zulassung (NIS-PAES) als auch interventionelle klinische Wirksamkeitsprüfungen nach der Zulassung. PAES sind meist keine NIS, sondern klinische Prüfungen der Phase IV mit Prüfplan, Randomisierung mit oder ohne Verblindung und zusätzlichen Untersuchungen beziehungsweise Nachkontrollen. Somit bestehen eine Genehmigungspflicht sowie die Notwendigkeit für ein Ethikvotum. Beispiel: placebokontrollierte Studie zur Wirksamkeit von Empagliflozin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte (EMPA-REG OUTCOME) (29).
Anwendungsbegleitende Datenerhebung	Hier handelt es sich um Untersuchungen, die vom Gemeinsamen Bundesausschuss zum Zweck der Nutzenbewertung gefordert werden können: bei Arzneimitteln mit einer bedingten Zulassung, bei Arzneimitteln mit einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen und bei Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind (§ 35 a, Abs. 3 b Sozialgesetzbuch V). Beispiel: Als erste anwendungsbegleitende Datenerhebung ist eine Auswertung von Indikationsregistern zu Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma®) geplant.
Register	In Registern können Daten prospektiv, retrospektiv oder auch randomisiert erhoben werden. Bei entsprechender Qualität können auch sie für die erweiterte Nutzenbewertung von Arzneimitteln geeignet sein. Beispiel: Auswertungen von Krebsregisterdaten zum Risiko von nichtmelanozytärem Hautkrebs mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (30;31).
Elektronische Patientenakten und Abrechnungsdaten von Krankenkassen	Patientendaten aus elektronischen Akten oder von Krankenkassenabrechnungen können wichtige Daten nach der Zulassung liefern. Problematisch ist allerdings, dass diese Daten nicht speziell für die offenen Fragen nach der Zulassung eines Arzneimittels erhoben werden und häufig qualitative Mängel aufweisen.

Nach der Zulassung kann Evidenz zu den offenen Fragen mit verschiedenen Studienarten und aus unterschiedlichen Datenquellen erhoben werden (siehe Tabelle 1). Die Wahl des geeigneten Studiendesigns richtet sich nach der Fragestellung, aber auch beispielsweise nach der Anzahl der betroffenen Patienten. Besonders relevant für die Beantwortung der offenen Fragen nach der Zulassung sind PASS und PAES, die von den regulatorischen Behörden, vor allem der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), im Rahmen beschleunigter Zulassungsverfahren zunehmend häufig angeordnet oder freiwillig von den pharmazeutischen Unternehmen (pU) durchgeführt werden, ebenso wie die neu eingeführten anwendungsbegleitenden Datenerhebungen (6-11).

In einer PASS sollen Sicherheitsrisiken identifiziert, charakterisiert oder quantifiziert, das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels bestätigt oder die Wirksamkeit von präventiven Maßnahmen des Risikomanagements überprüft werden (12). Eine PASS kann beispielsweise als Bedingung für die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen angeordnet werden oder wenn nach der Zulassung Sicherheitsbedenken auftreten. Das Design ist abhängig von der Fragestellung. PASS können sowohl als interventionelle, klinische Studie als auch als nichtinterventionelle Studie (NIS) durchgeführt werden. Möglich sind Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien sowie Studien zur Arzneimittelanwendung („Drug Utilization Studies“), aber auch systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen, Auswertungen von Registern oder Erhebungen zum Follow-up von Studienpatienten.

Fragen zur Wirksamkeit

In einer PAES werden gezielt Fragen zur Wirksamkeit untersucht. Eine PAES kann beispielsweise angeordnet werden, wenn die Zulassung auf Surrogatendpunkten beruht, wenn Daten für bestimmten Patientengruppen oder in der Langzeitanwendung fehlen (13;14). Das Design einer PAES wird in Abhängigkeit von der Fragestellung gewählt (15). Bevorzugt sollten randomisierte klinische Studien (RCT) durchgeführt werden. Bei bestimmten Arzneimitteln, zum Beispiel Impfstoffen, oder in bestimmten Situationen, beispielsweise wenn Endpunkte sehr selten auftreten, können auch nichtrandomisierte Studien mit paralleler oder historischer Kontrolle gerechtfertigt sein.

Im Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung wurde festgelegt, dass der G-BA bei Arzneimitteln mit einer bedingten Zulassung („conditional marketing authorisation“), bei Arzneimitteln mit einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen („approval under exceptional circumstances“) und bei Arzneimitteln zur Behandlung seltener Erkrankungen (Orphan Drugs) von den Herstellern anwendungsbegleitende Datenerhebungen fordern kann. Dabei kann es sich um unterschiedliche Studien handeln – RCT sind allerdings ausdrücklich ausgenommen (9). Arzneimittel für neuartige Therapien („Advanced Therapy Medicinal Products“, ATMP), wie zum Beispiel CAR-T-Zellen, werden im Gesetz nicht explizit erwähnt, sind jedoch meist Orphan Drugs, sodass für diese Arzneimittel deswegen anwendungsbegleitende Datenerhebungen angeordnet werden können.

Wenn der G-BA feststellt, dass eine anwendungsbegleitende Datenerhebung erforderlich ist, erstellt er oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Auftrag des G-BA einen Konzeptentwurf, in dem wesentliche Anforderungen zur Art, Dauer und Umfang der Datenerhebung, die Forschungsfrage, patien-

6 Wem nutzen Anwendungsbeobachtungen? Arzneimittelbrief 2017; 51: 48DB01.

7 Ludwig W-D: Klinische Endpunkte in Studien: Was ist relevant für HTA und Patienten? Forum 2020; 35: 368-372.

8 Kaiser T, Wieseler B: Welche Anwendungsdaten brauchen wir für einen besseren Wissenstransfer? Forum 2020; 35: 284-288.

9 Müller T, Bundesministerium für Gesundheit (BMG) an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 SGB V vom 16. Juli 2020, hier: Änderung der Verfahrensordnung (VerfO): Änderung im 5. Kapitel – Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6988/2020-07-16_VerFO_Kapitel-5_BMG.pdf (letzter Zugriff: 26. Januar 2021). Berlin, 26. Oktober 2020.

10 Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA): G-BA konkretisiert Verfahren zu anwendungsbegleitender Datenerhebung – Gentherapie Zolgensma erster Fall: <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen/874/> (letzter Zugriff: 26. Januar 2021). Pressemitteilung vom 16. Juli 2020.

11 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): [A19–43] Wissenschaftliche Ausarbeitung von Konzepten zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V – Rapid Report: <https://www.iqwig.de/projekte/a19-43.html> (letzter Zugriff: 26. Januar 2021). Stand: 14. Mai 2020.

12 European Medicines Agency (EMA): Post-authorisation safety studies (PASS): <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/post-authorisation-safety-studies-pass-0>. Letzter Zugriff: 26. Januar 2021.

13 European Medicines Agency (EMA): Post-authorisation efficacy studies: questions and answers: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/post-authorisation-eficacy-studies-questions-answers>. Letzter Zugriff: 26. Januar 2021.

14 The European Commission (EC): Commission delegated regulation (EU) No 357/2014 of 3 February 2014 supplementing Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council and Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council as regards situations in which post-authorisation efficacy studies may be required. Official Journal of the European Union 2014: L107/101-L107/104.

15 European Medicines Agency (EMA): Scientific guidance on post-authorisation efficacy studies: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/scientific-guidance-post-authorisation-eficacy-studies-first-version_en.pdf (letzter Zugriff: 11. März 2021). London, 12. Oktober 2016.

tenrelevante Endpunkte sowie Informationen zur Methodik und Auswertung der Datenerhebung enthalten sind. Der Konzeptentwurf wird anschließend von den zuständigen Bundesoberbehörden, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI), den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, der AkdÄ und gegebenenfalls weiteren Fachleuten wie Registerbetreibern schriftlich bewertet. Auch der pU hat die Möglichkeit, eine schriftliche Erklärung zum Konzeptentwurf abzugeben. Danach legt der G-BA die konkreten Vorgaben zur Durchführung der Datenerhebung fest, darunter auch die Zeitpunkte zur Überprüfung der Datenerhebung, die in regelmäßigen Abständen, mindestens jedoch alle 18 Monate, durch den G-BA erfolgt (10). Die anwendungsbegleitende Datenerhebung muss als klinische Prüfung dem Arzneimittelgesetz (AMG) genügen: Sie muss von einer Ethikkommission zustimmend bewertet und von der zuständigen Bundesoberbehörde genehmigt werden. Ärzte, die an den Studien nicht teilnehmen können oder wollen, kann der G-BA von der Verordnung dieser Arzneimittel ausschließen.

Indikationsregister verwendet

Das Genterapeutikum Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma®) ist das erste Arzneimittel, bei dem anwendungsbegleitende Daten erhoben und ausgewertet werden sollen. Es wurde von der EMA zur Behandlung von Säuglingen und Kleinkindern mit spinaler Muskelatrophie bedingt zugelassen. Im Unterschied zu Nusinersen (Spinraza®), dem bisher einzigen in dieser Indikation zugelassenen Arzneimittel, soll es in der Lage sein, die Erkrankung zu heilen – und das mit einer einzigen Anwendung.

Auf der Basis eines IQWiG-Konzepts, das auch von der AkdÄ kommentiert wurde, hat der G-BA die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung definiert. Vorgesehen ist, dass mithilfe von Indikationsregistern möglichst 500 Kinder mit präsymptomatischer spinaler Muskelatrophie und mit spinaler Muskelatrophie Typ 1 und 2 in die Datenerhebung eingeschlossen werden. Die Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec wird dabei mit der Anwendung von Nusinersen verglichen. Ein besonderer Schwerpunkt der Datenauswertung soll auf Todesfälle, Krankheitsverläufe inklusive schwerer Komplikationen und Nebenwirkungen gelegt werden. Über den langfristigen Zusatznutzen von Onasemnogen-Abeparvovec wird der G-BA spätestens ab Sommer 2027 beraten.

Eine anwendungsbegleitende Datenerhebung ist nicht mit einer Anwendungsbeobachtung gleichzusetzen. Bei einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wird vergleichende Evidenz für die Nutzenbewertung erhoben. Ziel ist es, eine valide Quantifizierung des Zusatznutzens zu erreichen. Festgelegt werden auch gegebenenfalls notwendige anwendungsbegleitende Interventionen, wie beispielsweise bestimmte diagnostische Maßnahmen. Bei einer AWB sollen dagegen Daten nur durch Beobachtung der Anwendung erhoben werden. Laut AMG folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis.

Anforderungen einhalten

Zur Beantwortung der offenen Fragen nach der Zulassung können abhängig von der Fragestellung verschiedene Studienarten und Datenquellen sinnvoll sein. Durchgängig müssen dabei allerdings grundlegende Anforderungen an klinische Studien eingehalten

werden. Dazu gehören beispielsweise eine Formulierung der Fragestellung nach dem PICO-Schema (PICO: Akronym aus Patienten, Intervention, Comparator, Outcome) und ein vor Beginn der Datenerhebung finalisiertes Studienprotokoll mit einem präspezifizierten Analyseplan (11).

Die AkdÄ empfiehlt ausdrücklich die Teilnahme an PAES/PASS, die von den Arzneimittelbehörden angeordnet wurden. Aus Sicht der AkdÄ ist allerdings problematisch, dass pU angeordnete Studien häufig gar nicht durchführen (16-18): Etwa die Hälfte der angeordneten Studien wird nicht fristgerecht (19) und teils erst innerhalb von fünf bis sechs Jahren abgeschlossen (20). Die Ergebnisse der durchgeführten Studien bestätigen nur selten den anfangs propagierten Zusatznutzen der neuen Arzneimittel (21). Wenn pU den Auflagen zur Durchführung von Studien nicht nachkommen, wird das von Arzneimittelbehörden bisher nicht ausreichend sanktioniert. Die AkdÄ empfiehlt daher auch, pU gesetzlich zur Generierung von Daten nach der Zulassung zu verpflichten. Beispielsweise könnte die Anerkennung des Zusatznutzens durch den G-BA an die Erhebung weiterer Daten gebunden und befristet werden.

Dagegen rät die AkdÄ von der Teilnahme an AWB ab, die nicht von Arzneimittelbehörden oder G-BA angeordnet wurden, weil es sich oftmals um Marketingmaßnahmen ohne wissenschaftlichen Anspruch handelt (5;22). Verschiedene Untersuchungen stellen den rein beobachtenden Charakter von AWB infrage und deuten darauf hin, dass sie das Verordnungsverhalten von Ärztinnen und Ärzten verändern können (5;23). Obwohl AWB vielfach kritisiert wurden, findet sich der Begriff unglücklicherweise in der Verfahrensordnung des G-BA zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung (9). Die AkdÄ empfiehlt, dass von Arzneimittelbehörden oder dem G-BA angeordnete Studien eindeutig gekennzeichnet werden, um die Entscheidung über eine Teilnahme zu erleichtern.

Evidenzlage verbessern

Die AkdÄ empfiehlt ebenso ausdrücklich die Teilnahme an anwendungsbegleitenden Datenerhebungen. Deren Einführung ist eine sinnvolle Entwicklung, die laut Gesetz jedoch auf bedingt zugelassene Arzneimittel, Arzneimittel mit einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen und Orphan Drugs beschränkt ist. Wünschenswert wäre, diese Option auch für andere Arzneimittel zu öffnen. Eine anwendungsbegleitende Datenerhebung sollte nicht erst mit der Zulassung, sondern frühzeitig im Entwicklungsprozess eines Arzneimittels geplant werden, um beispielsweise Register anzupassen. Manche offenen Fragen nach der Zulassung können auch nur durch RCT beantwortet werden. Es ist daher unverständlich, warum diese für die anwendungsbegleitende Datenerhebung ausdrücklich ausgenommen werden (25). Die AkdÄ hat bereits 2018 in einer gemeinsamen Stellungnahme mit der Bundesärztekammer festgestellt, dass vor allem gut konzipierte und durchgeführte RCT oder zumindest prospektive vergleichende Kohortenstudien benötigt werden, um die Evidenzlage für diese Arzneimittel zu verbessern, die nicht nur begonnen, sondern auch abgeschlossen und veröffentlicht werden (26).

Die AkdÄ fordert darüber hinaus mehr Studien, die unabhängig von pU durchgeführt werden. PU haben oft kein Interesse an den offenen Fragen nach der Zulassung eines Arzneimittels. Für unabhängige Forschung könnte ein Fonds eingerichtet werden, der beispielsweise durch Staat, Krankenversicherungen und pU finanziert wird. Alternativ oder

- 16 Wieseler B, McGauran N, Kaiser T: New drugs: where did we go wrong and what can we do better? *BMJ* 2019; 366: l4340.
- 17 Cipriani A, Ioannidis JPA, Rothwell PM et al.: Generating comparative evidence on new drugs and devices after approval. *Lancet* 2020; 395: 998-1010.
- 18 Vreman RA, Leufkens HGM, Kesselheim AS: Getting the right evidence after drug approval. *Front Pharmacol* 2020; 11: 569535n
- 19 Hoekman J, Klamer TT, Mantel-Teeuwisse AK et al.: Characteristics and follow-up of postmarketing studies of conditionally authorized medicines in the EU. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82: 213-226.
- 20 Woloshin S, Schwartz LM, White B, Moore TJ: The fate of FDA postapproval studies. *N Engl J Med* 2017; 377: 1114-1117.
- 21 Pease AM, Krumholz HM, Downing NS et al.: Postapproval studies of drugs initially approved by the FDA on the basis of limited evidence: systematic review. *BMJ* 2017; 357: j1680.
- 22 Spelsberg A, Prugger C, Doshi P et al.: Contribution of industry funded post-marketing studies to drug safety: survey of notifications submitted to regulatory agencies. *BMJ* 2017; 356: j337.
- 23 Koch C, Schleeff J, Tegen F et al.: Impact of physicians' participation in non-interventional post-marketing studies on their prescription habits: A retrospective 2-armed cohort study in Germany. *PLoS Med* 2020; 17: e1003151.
- 24 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Gemeinsame Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zu Anwendungsbeobachtungen nach § 67 Absatz 6 Arzneimittelgesetz und zur Anzeige von nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsprüfungen nach § 63f Arzneimittelgesetz: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/klin-pr/nichtInterventPruef/Gemeinsame%20Empfehlungen%20zu%20AWB%20und%20PASS.html> (letzter Zugriff: 11. März 2021). Bonn, 20. Dezember 2019.
- 25 Stegmaier P, Windeler J: „Ohne Vergleich geht gar nichts“. *Monitor Versorgungsforschung* 2019; Ausgabe 6: 32-35.
- 26 Bundesärztekammer, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Gemeinsame Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zum Referentenentwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) (Bearbeitungsstand: 14.11.2018). Berlin, 14. Dezember 2018.

zusätzlich könnte ein Modell wie in Italien eingeführt werden: Dort müssen pU fünf Prozent ihres Marketingbudgets in einen Fonds einzahlen, aus dem dann unabhängige, versorgungsnahe Forschung finanziert wird (27). Die vom Bundesforschungsministerium aufgelegten Förderprogramme für klinische Studien sind zwar zu begrüßen, aber von der budgetären Ausstattung her nicht geeignet, eine relevante Änderung zugunsten unabhängiger klinischer Studien zu erwirken.

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

Prof. Dr. med. David Klemperer, Regensburg

Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz

für den Fachausschuss für Transparenz und Unabhängigkeit der AkdÄ¹

¹weitere Mitglieder des Fachausschusses:

Prof. Dr. med. Christopher Baethge, Prof. Dr. Johannes Köbberling,
Prof. Dr. Thomas Lempert, Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig,
Prof. Dr. Bruno Müller-Oerlinghausen, Dr. med. Birke Schneider

- 27 Italian Medicines Agency (AIFA): Independent clinical research: <https://www.aifa.gov.it/en/web/guest/ricerca-clinica-indipendente>. Letzter Zugriff: 26. Januar 2021.
- 28 Meyers KJ, Upadhyaya HP, Landry JL et al.: Postinjection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia receiving olanzapine long-acting injection: results from a large observational study. *BJPsych Open* 2017; 3: 186-192.
- 29 Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al.: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128.
- 30 Pottegard A, Hallas J, Olesen M et al.: Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med* 2017; 282: 322-331.
- 31 Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ et al.: Hydrochlorothiazide use and risk of non-melanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 673-681.

Penicillin-Allergie

Zusammenfassung

Zwei Übersichtsarbeiten (1;2) zum Thema Penicillin-Allergie werden im Folgenden referiert.

„Haben Sie Allergien?“ Diese Frage sollte in keinem Anamnesegespräch fehlen. Eine der häufigsten Antworten darauf ist: „Ich habe eine Penicillin-Allergie.“ Dies wird dann rot markiert in der Patientenakte notiert und dabei bleibt es häufig. Sollte der Patient eine antibiotische Therapie benötigen, dann wird auf alternative Antibiotikaklassen zurückgegriffen.

In zwei Übersichtsarbeiten im Journal of the American Medical Association (JAMA) (1) sowie im New England Journal of Medicine (NEJM) (2) werden alternative Vorgehensweisen zum Umgang mit Penicillin-Allergien vorgeschlagen. Diese werden im Folgenden erläutert.

Ca. 95 % der Patienten, die angeben an einer Penicillin-Allergie zu leiden, vertragen Penicilline gut (2;3). Die Inzidenz von IgE vermittelten und allergischen Spätreaktionen auf Penicilline ist in den letzten 50 Jahren nicht gestiegen (2). Bei ca. 0,5–2% aller Penicillin-Gaben treten Reaktionen auf, die als potenzielle Hypersensitivitätsreaktionen gewertet werden könnten (4;5). Nicht selten treten jedoch auch nichtallergische Reaktionen, wie zum Beispiel virale Exantheme auf. Dies ist besonders häufig bei Kindern der Fall. Zur Sicherheit wird die Reaktion dann oft als Allergie gewertet und der Patient instruiert, dies bei nachfolgenden Behandlungen anzugeben. Am häufigsten bei den allergischen Exanthenen ist ein verspäteter oft gutartiger Ausschlag, als Ausdruck einer Typ-IV-Hypersensitivitätsreaktion (siehe Tabelle 1). Dieser muss nicht zwangsläufig bei der nächsten Gabe wieder auftreten. Es sollte jedoch nicht der Umkehrschluss gelten, dass ein Exanthem bei bestehender viraler Erkrankung nicht auch allergisch sein kann. Als klassisches Beispiel dient das Exanthem nach Aminopenicillin-Gabe bei Epstein-Barr-Virus (EBV)-Infektion. Selbst in diesem Fall sollte die Möglichkeit einer Allergie in Betracht gezogen werden.

Auch wenn eine „echte“ IgE vermittelte allergische Reaktion auftritt (siehe Tabelle 1), so entwickelt sich mit der Zeit eine Toleranz (2). Kreuzallergien zu anderen Betalaktamen sind seltener als bisher angenommen. Bei Cephalosporinen liegt die Rate bei ca. 2 %, falls eine Anaphylaxie auf Penicilline (meist Aminopenicilline) aufgetreten sein sollte jedoch bei fast 40 % (6;7). Bei Carbapenemen liegt die Rate unter einem Prozent und bei Monobactamen kommt diese praktisch nicht vor (4).

Aus Angst vor schweren anaphylaktischen Reaktionen wird bei Angabe einer Penicillin-Allergie oft auf Alternativen ausgewichen. Der Gedanke, ein potenziell schädliches Agens zu vermeiden, ist unter dem Gedanken „primum nil nocere“ auf den ersten Blick gut. Eventuell entstehen jedoch mehr Schäden durch die kategorische Vermeidung von Penicillinen, sobald der Patient eine Penicillin-Allergie angibt. Wieso ist das so? Penicilline sind bei vielen häufigen (Atemwegsinfektionen, Harnwegsinfektionen), aber auch selteneren Infektionen (z. B. Syphilis) First-line-Therapie. Der Ersatz durch eine Second-line-Therapie führt nicht immer zu vergleichbaren Ergebnissen: In einer Studie mit Patienten, welche Nachweise von MSSA (Methicillin-sensibler Staphylococcus aureus) in ihren Blutkulturen hatten, wurde Vancomycin statt Betalaktamen gegeben. Die 30-Tages-Mortalität zeigte sich in der Vancomycin-Gruppe erhöht (8). Eine geringere Wirksamkeit, oft auch in Verbindung mit höheren Kosten, ist ein Nachteil von Alternativtherapien. Außerdem

Zieschang, S.

Literatur

- Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG: Evaluation and management of penicillin allergy: a review. JAMA 2019; 321: 188-199.
- Castells M, Khan DA, Phillips EJ: Penicillin allergy. N Engl J Med 2019; 381: 2338-2351.
- Sacco KA, Bates A, Brigham TJ et al.: Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: A systematic review and meta-analysis. Allergy 2017; 72: 1288-1296.
- Khan DA, Solensky R: Drug allergy. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: S126-137.
- Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K: Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. JAMA 1986; 256: 3358-3363.
- Trubiano JA, Stone CA, Grayson ML et al.: The 3 Cs of antibiotic allergy-classification, cross-reactivity, and collaboration. J Allergy Clin Immunol Pract 2017; 5: 1532-1542.
- Romano A, Valluzzi RL, Caruso C et al.: Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. J Allergy Clin Immunol Pract 2018; 6: 1662-1672.
- McDanel JS, Perencevich EN, Diekema DJ et al.: Comparative effectiveness of beta-lactams versus vancomycin for treatment of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bloodstream infections among 122 hospitals. Clin Infect Dis 2015; 61: 361-367.

haben andere Antibiotika oft ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil, wie zum Beispiel Fluorchinolone, oder sind gar potenziell toxisch wie zum Beispiel bei Gentamicin (Nephro- und Ototoxizität). Eine US-amerikanische und britische Studie mit 50.000 Patienten zeigt, dass bei Patienten mit einer Penicillin-Allergie mehr Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vancomycin-resistenter Enterokokkus (VRE) und *Clostridium difficile* nachgewiesen werden konnten (9;10). Auch zeigten sich bei diesen Patienten längere Krankenhausaufenthalte, mehr Wiederaufnahmen ins Krankenhaus sowie vermehrt postoperative Wundinfektionen (9;11;12).

Wichtig ist also, eine Differenzierung der Allergien vorzunehmen. Hilfreich ist hier eine genauere Anamnese. Wie in oben beschriebenem Beispiel sollte die Allergieanamnese nicht mit der Aktennotiz „Allergien: Penicillin“ beendet sein. Im Idealfall wird kurz noch vermerkt welche Reaktion und zu welchem Zeitpunkt die Reaktion bestand. Zum Beispiel: „Allergien: Penicillin (juckender Hautausschlag, nach vier Tagen entwickelt; 2012).“

Im Artikel von Shenoy et al. wird die Unterteilung in drei Risikogruppen vorgeschlagen (1):

■ **Niedriges Risiko:**

- Anamnese: alle isolierten nichtallergischen Symptome (z. B. Übelkeit oder Kopfschmerz), positive Familienanamnese für Penicillin-Allergie, Hautjucken ohne Exanthem, Reaktion vor über zehn Jahren (keine spezifische Erinnerung an typische IgE-vermittelte Symptome);
- Vorgehen: orale Amoxicillin-Gabe zu Hause (Familienanamnese oder nichtallergische Symptome) oder unter Aufsicht;
- Ausschlusskriterien: Schwangere, instabile Patienten (jegliche kardiorespiratorische Problematik) ⇒ automatisch mindestens intermediäres Risiko aufgrund erhöhter Gefährlichkeit allergischer Reaktionen.

■ **Intermediäres Risiko:**

- Anamnese: Urtikaria, juckendes Exanthem (weil anamnestisch schwer von Urtikaria abzugrenzen);
- Reaktionen, die für IgE-Vermittlung sprechen (Schwellung, Flush, Angioödem, respiratorische (Rhinitis, Bronchospasmus, Luftnot), kardiovaskuläre (Arrhythmien, Synkope, Brustenge) oder gastrointestinale Symptomatik (Bauchschmerz, Erbrechen, Durchfall) ohne Anaphylaxie;
(Anmerkung: Definitionsgemäß sind dies jedoch schon anaphylaktische Reaktionen (Klassifizierung nach Schweregrad I-IV). In der Risikostratifizierung des Artikels von Castells et al. (2) gehören diese Reaktionen zum Hochrisikobereich, was klinisch sinnvoll erscheint.);
- Vorgehen: Penicillin-Hauttest, falls negativ: orale Amoxicillin-Gabe unter Aufsicht (über 95 % liegender negativer Vorhersagewert bei kombinierter Testung);
- Ausschluss: ggf. Schwangere und kardiorespiratorisch Beeinträchtigte

■ **Hohes Risiko:**

- Anamnese: Anaphylaxie (Reaktion nach < 6 h, Notwendigkeit von Adrenalin-Gabe, multiple Symptome), positiver Hauttest, rezidivierende Reaktionen auf Penicilline, Hypersensitivität gegenüber mehreren Betalaktamantibiotika;
- Vorgehen: Überweisung zum Allergologen oder Desensibilisierung (nur unter stationären Bedingungen, falls Penicillin-Therapie eindeutig überlegen ist).

9 Macy E, Contreras R: Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 790-796.

10 Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y et al.: Risk of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* in patients with a documented penicillin allergy: population based matched cohort study. *BMJ* 2018; 361: k2400.

11 MacFadden DR, LaDelfa A, Leen J et al.: Impact of reported beta-lactam allergy on inpatient outcomes: a multicenter prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 904-910.

12 Blumenthal KG, Ryan EE, Li Y et al.: The impact of a reported penicillin allergy on surgical site infection risk. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 329-336.

Voraussetzungen für die Testung sind eine vorherige ausführliche Aufklärung des Patienten, die Möglichkeit von Monitoring und Ressourcen und die Fachkenntnis, eine Allergie bis hin zur Anaphylaxie zu behandeln. Die orale Amoxicillin-Gabe ist sehr sicher. Im Vereinigten Königreich trat unter 100 Millionen Gaben nur eine tödliche Anaphylaxie auf (13). Eine Testung mit oralem Penicillin wird nicht durchgeführt, da es auch isolierte Allergien auf Aminopenicilline gibt. Warnzeichen unabhängig von oben genannten Kriterien sollten immer sein: Anaphylaxie, Reaktionen im Erwachsenenalter, Reaktionen, die einen Arztbesuch notwendig machten und akute Urtikaria.

Außerdem wird in der Übersichtsarbeit des NEJM von jeglicher Testung bei Organreaktionen abgeraten (2). Diese können beispielsweise eine interstitielle Nephritis, eine Hepatitis (DILI: drug induced liver injury), Hämolyse, „drug fever“ oder schwere Hautreaktionen (severe cutaneous adverse reaction, SCAR) sein.

Der Zeitpunkt der Testung ist idealerweise, bevor eine akute Behandlungsindikation besteht. Definitiv sollte dies präoperativ erfolgen, damit eine optimale perioperative Antibiotikatherapie gewährleistet werden kann. Nach erfolgreicher Testung sollte der Patient über das Ergebnis informiert und ein Allergiepass ausgehändigt werden. Bei negativer Testung weiß der behandelnde Kollege um die Sicherheit einer Penicillin-Gabe. Sollte der Hauttest oder die orale Ingestion positiv ausgefallen sein, so muss keine erneute Evaluation erfolgen und der Patient kann einer alternativen Therapie zugeführt werden.

13 Lee P, Shanson D: Results of a UK survey of fatal anaphylaxis after oral amoxicillin. J Antimicrob Chemother 2007; 60: 1172-1173.

Tabelle 1: Hypersensitivitätsreaktionen Typ I bis IV nach Gell und Coombs nach Castells et al. 2019

Antikörpervermittelte Reaktionen
Typ I: IgE-vermittelte Sofortreaktion: unmittelbar (< 6 h) Urtikaria, Flush, Juckreiz, Angioödem, Larynxödem, Bronchospasmus, Tachykardie, Hypotension bis anaphylaktischer Schock
Typ II: zytotoxische Reaktion: Zerstörung der Zellmembranen von Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten → hämolytische Anämie, Thrombopenie, Agranulozytose
Typ III: Immunkomplex-vermittelt: Immunkomplexbildung nach 4–10 Tagen, zum Beispiel Vaskulitis, Serumkrankheit, Immunkomplexnephritis
T-Zell-vermittelte Reaktionen
Typ IV: T-Zell-vermittelt: > 6 h nach Einnahme, meistens erst nach repetitiven Applikationen, allergische Kontaktekzeme, Arzneimittellexanthem bis Severe cutaneous adverse reaction (SCAR zum Beispiel Stevens-Johnson Syndrom), interstitielle Nephritis
Quelle: Castells M, Khan DA, Phillips EJ: Penicillin allergy. N Engl J Med 2019; 381: 2338-2351.

Die meisten Krankenhäuser haben ein Antibiotic-Stewardship (ABS)-Programm. Es wäre sinnvoll im Rahmen dessen ein standardisiertes Vorgehen zur Evaluation von Penicillin-Allergien zu implementieren. Damit könnte die Hürde im klinischen Alltag gesenkt werden, sich mit der Allergie auseinander zu setzen. Selbiges gilt für die Evaluation im ambulanten Bereich. Vorteil der Abklärung in diesem Setting wäre die geringere Rate an Akuterkrankungen, da der Hausarzt meist schon um die Allergie seines Patienten weiß, bevor es zu einer antibiotisch behandlungspflichtigen Erkrankung kommt.

Exkurs: Rapide Desensibilisierung (2)

Für Patienten mit IgE-vermittelter Penicillin-Allergie (inklusive Anaphylaxien), welche eine First-line-Penicillin-Therapie benötigen. Applikation intravenös, per oral (theoretisch auch intramuskulär) in steigenden Dosen (Verdopplung alle 15–30 min) möglich. Begonnen wird mit sehr niedrigen Dosierungen, nach wenigen Stunden wird dann die Zieldosierung

erreicht. (siehe (2) für mögliche Desensibilisierungsschemata i.v. oder p.o.). Hierunter wird bei 99 % aller Patienten die Zieldosis erreicht. Nur weniger als 1 % weisen Anaphylaxien auf. Bei 20 % der Patienten zeigen sich Durchbruchreaktionen, die jedoch nur selten einen Therapieabbruch notwendig machen. Der Effekt der Desensibilisierung ist nicht anhaltend, er hält jedoch mindestens zwei Dosierungsintervalle. Eine Allergie muss weiterhin abgeklärt werden, falls dies auf Grund der Akuterkrankung nicht möglich war, beziehungsweise ob die Allergie weiterbesteht, falls diese schon vorher bewiesen war.

Fazit für die Praxis

Nicht jeder Patient mit Penicillin-Allergie ist wirklich gegen diese Substanzgruppe allergisch. Eine genaue Anamnese, Risikostratifizierung und anschließende Testung können möglicherweise hohe Therapiekosten, Therapieversagen und erhöhte Resistenzentwicklung reduzieren.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

Sophie Zieschang, Frankfurt
sophiedanielle.zieschang@kgu.de

Dieser Artikel wurde am 25. Mai 2021 vorab online veröffentlicht.

Fournier-Gangrän unter Behandlung mit Tofacitinib

Zusammenfassung

Fallbericht über eine Fournier-Gangrän unter der Behandlung mit Tofacitinib wegen einer Colitis ulcerosa (CU).

Tofacitinib (Xeljanz®) wurde 2017 zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen (1). 2018 erfolgte die Indikationserweiterung zur Behandlung von Psoriasis Arthritis und CU (2;3). Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Tofacitinib ist ein selektiver Inhibitor der Janus-Kinasen (JAK), der peroral appliziert wird. JAK sind zytoplasmatische Tyrosinkinase, die mit Zytokinrezeptoren assoziiert sind. In menschlichen Zellen hemmt es bevorzugt die Signalübertragung von Interleukinen (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15 und IL-21) und von Typ-I- und Typ-II-Interferonen und moduliert dadurch die immunologische und inflammatorische Antwort (4).

Der AkdÄ wurde der Fall eines 27-jährigen Patienten gemeldet, der seit elf Jahren unter einer Colitis ulcerosa leidet. Er nahm bei einem erneuten Schub seiner Erkrankung Tofacitinib 10 mg 2 x 1 Tbl. ohne ärztliche Rücksprache ein. Dieses Medikament hatte bei ihm schon einmal einen früheren Schub der Erkrankung zur Remission gebracht, war aber entgegen der Empfehlungen der Leitlinie nicht zur Remissionserhaltung fortgesetzt worden. Er begann die Medikation mit übrig gebliebenen Tabletten der vorherigen Behandlung. Als weitere Medikation lediglich Promethazin. Vier Wochen nach Beginn der Einnahme bemerkte er eine schmerzhafte Schwellung gluteal. Nach sechs Wochen Therapie wurde dann ein riesiger pararektaler Abszess links gluteal mit ausgedehnter Haut-/Subcutisnekrose und stuhliker Perforation festgestellt. In der Koloskopie ausgeprägte aktive Linksseiten-Colitis mit weitgehend ausgespartem Rektum. Dies führte zu der Diagnose einer Fournier-Gangrän und langstreckigen Colitis. Der Patient stellte sich erst sehr spät ärztlich vor, da er unter einer Depression mit Angststörung litt. Die Nekrosen mussten radikal exzidiert werden, schließlich wurde auch das linksseitige Colon entfernt und ein Anus praeter angelegt. Begleitend antibiotische Therapie und Absetzen des Tofacitinib.

Die Diagnose einer nekrotisierenden Fasziiitis ist nach den vorliegenden Schilderungen unstrittig. Die nekrotisierende Fasziiitis wird als Nebenwirkung des JAK-Inhibitors schon in der Fachinformation genannt (4). Der zeitliche Zusammenhang passt. Somit ist Tofacitinib als begünstigender Faktor der Fournier-Gangrän sehr wahrscheinlich.

Als Gegenanzeigen zur Verwendung von Tofacitinib werden eine aktive Tuberkulose und schwere Leberfunktionsstörungen genannt. Die Zahl der Lymphozyten sollte regelmäßig kontrolliert werden. Bekannte Nebenwirkungen umfassen außerdem schwerwiegende Infektionen, venöse Thromboembolien, Reaktivierung einer Tuberkulose, Zosterinfektionen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Übelkeit und Arthralgien (4).

Zieschang, M.

Rosien, U.

Literatur

- 1 European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Xeljanz® (Tofacitinib): Summary of opinion (initial authorisation): https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-xeljanz_en.pdf (letzter Zugriff: 6. Oktober 2021). EMA/CHMP/32752/2017; London, 26. Januar 2017.
- 2 European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Xeljanz® (Tofacitinib): Summary of opinion (post authorisation): https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-xeljanz_en.pdf (letzter Zugriff: 6. Oktober 2021). EMA/CHMP/244920/2018; London, 26. April 2018.
- 3 European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Xeljanz® (Tofacitinib): Summary of opinion (post authorisation): https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-xeljanz-x-05-g_en.pdf (letzter Zugriff: 6. Oktober 2021). EMA/CHMP/366645/2018; London, 31. Mai 2018.
- 4 Pfizer Pharma GmbH: „Fachinformation Xeljanz® 5mg /10 mg Filmtabletten“. Stand Januar 2021.

In der europäischen Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen (EudraVigilance) sind von 24070 gemeldeten Fällen 7 Fälle von nekrotisierender Fasziiitis registriert (5). Obwohl diese Nebenwirkung schon bekannt ist, möchten wir dennoch darauf noch einmal aufmerksam machen, insbesondere auch weil die Substanz jetzt neuerdings zur Behandlung von SARS-CoV-2-Infektionen (COVID-19) diskutiert wird.

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

5 EudraVigilance: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>. Recherche vom 2. Oktober 2021.

Fazit für die Praxis

Tofacitinib gilt aufgrund seines Nebenwirkungsspektrum inklusive der erhöhten Infektanfälligkeit als Reservetherapeutikum in der Behandlung der Colitis ulcerosa. Eine Begünstigung der Entwicklung einer Fournier-Gangrän ist in dem geschilderten Fall anzunehmen.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

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

Dr. med. Ulrich Rosien, Hamburg

Übersicht über Risikoinformationen der AkdÄ aus dem ersten Halbjahr 2021

Mit dem Newsletter *Drug Safety Mail* (DSM) informiert die AkdÄ über aktuelle Themen der Arzneimittelsicherheit auf Grundlage von Informationen deutscher und anderer Behörden und Institutionen, von Rote-Hand-Briefen oder von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen, die der AkdÄ gemeldet wurden. Änderungen der Fachinformation, die wegen neu bewerteter Arzneimittelrisiken geplant sind, werden in der DSM mitgeteilt. Aktuell erhalten weit über 20.000 Abonnenten den kostenfreien Newsletter. In der vorliegenden Übersicht werden Risikoinformationen aus dem ersten Halbjahr 2021 zusammenfassend dargestellt.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden die Risikoinformationen hierfür in vier Gruppen unterteilt:

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

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

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

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

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

Seit Mitte 2019 informiert die DSM über geplante Änderungen der Fachinformation im Zusammenhang mit Arzneimittelrisiken. Diese basieren auf Empfehlungen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), die sich aus der monatlichen Diskussion von Risikosignalen ergeben. Informationen über Signale zu Arzneimittelrisiken, die im PRAC diskutiert wurden, sind auch auf der [Webseite der EMA](#) zu finden.

4. Die sonstigen Risikoinformationen (Tabelle 4)

umfassen DSM, die sich keiner der oben genannten Gruppen zuordnen lassen, die nur für einen kleinen Teil der Ärzte bzw. Patienten relevant sind oder die inzwischen überholt sind, z. B. Chargenrückrufe.

Im Zeitraum Januar bis Juni 2021 wurden 38 *Drug Safety Mails* versendet. 13 wurden Gruppe 1 zugeordnet (Tabelle 1). Hierunter fallen auch acht Informationen im Zusammenhang mit COVID-19-Impfstoffen. Gruppe 2 umfasst neun Informationen (Tabelle 2). Sechs Informationen beziehen sich auf die Empfehlungen des PRAC zu Änderungen des Wortlauts der Produktinformation (Tabelle 3). Zehn DSM wurden den sonstigen Informationen zugeordnet (Tabelle 4). Die Tabellen enthalten die wichtigsten Inhalte der Risikoinformationen sowie weiterführende Links.

Köberle, U.

Hoppertz, C.

Gundert-Remy, U.

Tabelle 1: Risikoinformationen mit Relevanz für einen großen Kreis von verordnenden Ärzten

Glucosesensor Dexcom G6	
Es liegen Fallberichte von entzündlichen Hautreaktionen im Zusammenhang mit Dexcom G6 vor, welchen eine allergische, aber auch eine irritative Reaktion zugrunde liegen kann.	DSM-2021-03; (siehe auch Bekanntgabe der AkdÄ vom 30.11.2018)
Anwendung von Patientenkarten und Schulungsmaterial	
Ergänzend zur Fachinformation gibt Schulungsmaterial Hinweise zur sicheren Anwendung von Arzneimitteln. Patientenkarten sollten von Patienten stets bei sich getragen und beim Arztbesuch oder in der Apotheke vorgelegt werden.	DSM 2021-12; www.bfarm.de/schulungsmaterial ; www.pei.de/schulungsmaterial
Tofacitinib: kardiovaskuläre und maligne Erkrankungen Anwendung bei rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Colitis ulcerosa	
Vorläufige Studiendaten deuten auf ein höheres Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre und maligne Erkrankungen (außer nicht-melanozytärer Hautkrebs) im Zusammenhang mit Tofacitinib im Vergleich zu einem TNF-Inhibitor hin.	DSM 2021-21; RHB vom 24.03.2021 (siehe auch RHB vom 06.07.2021)
COVID-19 Vaccine Janssen®: Thrombosen in Kombination mit Thrombozytopenie Vorbeugung von COVID-19	
Auftreten von venösen Thrombosen, teilweise in ungewöhnlichen Bereichen, sowie arteriellen Thrombosen bei gleichzeitiger Thrombozytopenie. Bei Symptomen einer Thromboembolie/Thrombozytopenie soll sofort ein Arzt aufgesucht werden.	DSM 2021-27; RHB vom 26.04.2021
Vektorimpfstoffe gegen COVID-19: Thrombose mit Thrombozytopenie-Syndrom (TTS) Vaxzevria®, COVID-19 Vaccine Janssen®; Vorbeugung von COVID-19	
Thrombosen einhergehend mit Thrombozytopenie können an ungewöhnlichen Stellen auftreten. Eine frühzeitige Diagnose und Behandlung sowie ggf. die Hinzuziehung von Spezialisten sind wichtig.	DSM 2021-29; Stellungnahme der GTH (siehe auch RHB zu Vaxzevria® vom Mai 2021 ; RHB zu COVID-19 Vaccine Janssen® vom 19.07.2021)
Galantamin: QTc-Verlängerung Anwendung bei Alzheimer-Demenz	
Neue Warnhinweise zu QTc-Verlängerung, Torsades de Pointes in Fach- und Gebrauchsinformation. Anwendung mit Vorsicht bei verlängertem QTc-Intervall, QTc-verlängernder Komedikation, relevanten Herzerkrankungen oder Elektrolytstörungen.	DSM 2021-31; Information des BfArM vom 07.05.2021 (siehe auch Bekanntgabe der AkdÄ vom 17.04.2015)
Vaxzevria®: Thrombose mit Thrombozytopenie-Syndrom Vorbeugung von COVID-19	
Auftreten von venösen Thrombosen, teilweise in ungewöhnlichen Bereichen, sowie arteriellen Thrombosen bei gleichzeitiger Thrombozytopenie. Wenn innerhalb von drei Wochen nach Impfung eine Thrombozytopenie (oder eine Thrombose) auftritt, soll aktiv auf Thrombose (oder Thrombozytopenie) untersucht werden.	DSM 2021-32; RHB vom Mai 2021 (siehe auch DSM 2021-16 ; DSM 2021-19 ; DSM 2021-20 ; DSM 2021-24)
Antihistaminika der ersten Generation: Risiken bei Älteren Anwendung als Schlafmittel und bei Übelkeit/Erbrechen	
Aufgrund sedierender und anticholinergischer Eigenschaften können potenzielle Risiken bei Älteren bestehen. Die Anwendung sollte in möglichst niedriger Dosierung und möglichst kurz erfolgen.	DSM 2021-35; Blumberg et al. 2021
Vaxzevria®: Kontraindikation bei früherem Kapillarlecksyndrom Vorbeugung von COVID-19	
In den ersten Tagen nach der Impfung wurden sehr selten Fälle eines Kapillarlecksyndroms (CLS) berichtet, teilweise Fälle mit CLS in der Anamnese. Vaxzevria® ist nun kontraindiziert bei CLS in der Vorgeschichte. Bei CLS sind eine sofortige Diagnose und Behandlung nötig.	DSM 2021-36; RHB vom Juni 2021

Tabelle 2: Risikoinformationen mit besonderer Relevanz für einzelne Fachgebiete

Frauenheilkunde und Geburtshilfe	
Ulipristalacetat 5 mg Tabletten (Esmya®, Generika): Indikationseinschränkung wegen Leberschädigungen Anwendung bei Gebärmuttermyomen	
Nach einem erneuten Fallbericht einer schweren Leberschädigung wurde ein zweites Risikobewertungsverfahren durchgeführt und die Anwendung weiter eingeschränkt. Zwischenzeitlich war Ulipristalacetat 5 mg vorübergehend vom Markt genommen worden (DSM 2020-18).	DSM 2021-04; RHB vom 01.02.2021
Dinoproston: uterine Hyperstimulation, Uterusruptur, fetaler/neonataler Tod Anwendung zur Geburtseinleitung bzw. Einleitung der Zervixreifung	
Auf Basis von Fallberichten von uteriner Hyperstimulation, Uterusruptur und damit verbundenen Komplikationen wurden Warnhinweise und Empfehlungen in der Produktinformation verstärkt.	DSM 2021-37; RHB vom 28.06.2021
Pädiatrie	
Alkindi® (Hydrocortisongranulat zur Entnahme aus Kapseln): Risiko einer Nebenniereninsuffizienz bei Umstellung Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen	
Bei anderen oralen Hydrocortison-Formulierungen besteht das Risiko einer ungenauen Dosierung. Daher kann bei Umstellung auf Alkindi®-Granulat eine akute Nebenniereninsuffizienz auftreten. Betreuungspersonen sollten in den ersten Wochen nach Umstellung auf Symptome einer Nebenniereninsuffizienz achten.	DSM 2021-05; RHB vom 04.02.2021
Hämatologie / Onkologie	
Cabazitaxel: Risiko von Medikationsfehlern und Verwechslung Anwendung bei Prostatakarzinom	
Da verschiedene Cabazitaxel-haltige Arzneimittel auf dem Markt sind, die unterschiedlich zubereitet werden, besteht das Risiko von Medikationsfehlern, die zu einer Über- oder Unterdosierung führen können.	DSM 2021-14; RHB vom 09.03.2021
Atezolizumab: schwere kutane Hautreaktionen Anwendung bei Urothelkarzinom sowie kleinzelligem und nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom	
Unter Atezolizumab wurden Fälle schwerer kutaner Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse, identifiziert. Bei Verdacht muss die Behandlung unterbrochen und der Patient an einen Spezialisten überwiesen werden.	DSM 2021-23; RHB vom 25.03.2021
Azacitidin: Risiko einer falschen Rekonstitution Anwendung bei myelodysplastischen Syndromen sowie verschiedenen Formen der Leukämie	
Nach Einführung einer zusätzlichen Packungsgröße besteht das Risiko für Medikationsfehler. Die Endkonzentration beträgt 25 mg/ml unabhängig von der Packungsgröße.	DSM 2021-30; RHB vom 20.05.2021
Venetoclax: Tumorlysesyndrom Anwendung bei chronischer lymphatischer Leukämie	
Durch eine rasche Verminderung der Tumorlast sind toxische Effekte möglich wie Niereninsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Krampfanfälle und Tod. Die Maßnahmen zur Verringerung des Risikos gemäß Fachinformation sind einzuhalten.	DSM 2021-33; RHB vom 10.06.2021
Olaparib: Einstellung der Produktion von Hartkapseln – Medikationsfehler bei Umstellung Anwendung bei Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom, primärem Peritonealkarzinom	
Ende 2021 wird die Produktion von Lynparza® 50 mg Hartkapseln eingestellt. Ein Austausch mit Filmtabletten ist nicht 1:1 möglich, da die Dosierungsempfehlungen unterschiedlich sind.	DSM 2021-38; Informationsbrief vom Juni 2021
Ophthalmologie	
Eylea® Fertigspritze (Aflibercept): Anstieg des Augeninnendrucks intravitreale Behandlung verschiedener Augenerkrankungen	
Bei Anwendung der Eylea®-Fertigspritze wurden mehr Fälle von erhöhtem Augeninnendruck berichtet als bei Anwendung der Injektionslösung in einer Durchstechflasche mit Luer-Lock-Spritze. Als Ursache wird eine unsachgemäße Handhabung mit Verabreichung eines zu hohen Volumens vermutet.	DSM 2021-26; RHB vom 15.04.2021

Tabelle 3: Informationen zur Änderung des Wortlauts in der Fachinformation

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Bekannt gewordenes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
PRAC-Sitzung vom 23. bis 26.11.2020 DSM 2021-02; Information der EMA vom 06.01.2021		
Capecitabin	4.8 Nebenwirkungen	Angioödem
Chloroquin, Hydroxychloroquin	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Suizidverhalten, psychiatrische Erkrankungen
Pembrolizumab	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Vaskulitis
PRAC-Sitzung vom 11. bis 14.01.2021 DSM 2021-09; Information der EMA vom 08.02.2021		
Adalimumab	4.8 Nebenwirkungen	abnorme Gewichtszunahme
Anastrozol	4.8 Nebenwirkungen	Depression
Hydrocortison (Alkindi®)	4.2 Dosierung, Art der Anwendung 4.4 Warnhinweise	adrenale Krise (nach Umstellung von herkömmlichen oralen Formulierungen auf Alkindi®); siehe auch RHB vom 04.02.2021
PRAC-Sitzung vom 08. bis 11.02.2021 DSM 2021-15; Information der EMA vom 08.03.2021		
Prednisolon, Prednison	4.8 Nebenwirkungen	Bradykardie
PRAC-Sitzung vom 08. bis 11.03.2021 DSM 2021-25; Information der EMA vom 06.04.2021		
Anakinra, Canakinumab	4.4 Warnhinweise	Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
COVID-19-Impfstoff AstraZeneca	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Anaphylaxie, Überempfindlichkeit
Trastuzumab Emtansin	4.2 Dosierung, Art der Anwendung 4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Extravasation, epidermale Nekrose
PRAC-Sitzung vom 06. bis 09.04.2021 DSM 2021-28; Information der EMA vom 03.05.2021		
Azathioprin	4.8 Nebenwirkungen	Erythema nodosum
PRAC-Sitzung vom 03. bis 06.05.2021 DSM 2021-34; Information der EMA vom 31.05.2021		
Alemtuzumab	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Sarkoidose
Clindamycin (systemisch)	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	akute Nierenschädigung
Comirnaty®	4.8 Nebenwirkungen	Anschwellen des Gesichts bei Dermalfiller-Injektionen in der Anamnese
Secukinumab	4.8 Nebenwirkungen	Hypersensitivitätsvaskulitis
Sulfamethoxazol, Trimethoprim (Cotrimoxazol)	4.4 Warnhinweise	Atemwegstoxizität, manchmal zu akutem Atemnotsyndrom (ARDS) fortschreitend
Sulfamethoxazol, Trimethoprim (Cotrimoxazol)	4.4 Warnhinweise	hämophagozytische Lymphohistiozytose
Tramadol; Tramadol, Dexketoprofen; Tramadol, Paracetamol	4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen 4.8 Nebenwirkungen 4.9 Überdosierung	Serotoninsyndrom bei Monotherapie oder in Kombination mit anderen serotonergen Arzneimitteln

Tabelle 4: Sonstige Risikoinformationen

Wirkstoff bzw. Arzneimittel	Problem	Links
Oncofolic® 50 mg/ml Injektions- oder Infusionslösung (Folinsäure, Dinatriumsalz)	Chargenrückruf	DSM 2021-01; RHB vom 22.12.2020
Mononine® (Blutgerinnungsfaktor IX vom Menschen)	Chargenrückruf	DSM 2021-06; RHB vom 19.01.2021
Palexia® (Tapentadol) Lösung zum Einnehmen	Chargenrückruf	DSM 2021-07; Informationsbrief für Krankenhaus/ -versorgende Apotheken vom Februar 2021; Informationsbrief für öffentliche Apotheken vom Februar 2021
Miltefosin	okuläre Veränderungen, u. a. Keratitis	DSM 2021-08; RHB vom 04.02.2021
Respreeza® (humaner Alpha ₁ -Proteinase-Inhibitor)	Chargenrückruf	DSM 2021-10; RHB vom 08.02.2021
Lomitapid	Überwachung der Leberfunktion, Kontraindikation während Schwangerschaft	DSM 2021-11; RHB vom 17.02.2021
Pneumovax® 23	Einfuhr von Impfstoff in chinesischer Aufmachung	DSM 2021-13; Information des PEI vom 22.02.2021
Zolgensma® (Onasemnogen-Abeparvovec)	thrombotische Mikroangiopathie	DSM 2021-17; RHB vom 18.03.2021
Strimvelis® (autologe, CD34+-angereicherte Zellfraktion, die CD34+-Zellen enthält, die mit einem retroviralen Vektor transduziert wurden, der für die humane Adenosin-Desaminase (ADA)-cDNA-Sequenz aus humanen hämatopoetischen Stamm-/Progenitorzellen (CD34+) codiert)	lymphatische T-Zell-Leukämie	DSM 2021-18; RHB vom 13.03.2021
Respreeza® (humaner Alpha ₁ -Proteinase-Inhibitor)	Sterilitätsproblem mit Infusionsset	DSM 2021-22; RHB vom 24.03.2021

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

Abkürzungsverzeichnis:

BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

DSM – Drug Safety Mail

EMA – European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)

GTH – Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

PEI – Paul-Ehrlich-Institut

PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz) der EMA

RHB – Rote-Hand-Brief

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autorinnen verneint.

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

Claudia Hoppertz, Berlin

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

Nebenwirkungen aktuell

Allergische Reaktion nach Dobendan® Direkt Lutschtabletten

Der Fall	<p>Eine 62-jährige Patientin nahm zur Prophylaxe einer Schwellung der Nase nach Polypektomie am Vortag eine Dobendan® Direkt Lutschtablette ein. Nach erstmaliger Einnahme trat eine allergische Reaktion mit Augenrötung, Übelkeit, Hitzegefühl und starker Dyspnoe auf. In der Vorgeschichte waren eine koronare Herzkrankheit, Hypercholesterinämie, allergisches Asthma bronchiale sowie Allergien gegen Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Metamizol, Penicillin und Hausstaub bekannt. Nach Erstmaßnahmen durch den Hausarzt (Prednisolon, H1- und H2-Antagonisten, Terbutalin, Fenoterol) wurde die Patientin stationär aufgenommen. Die Beschwerden gingen im Verlauf zurück, und sie konnte am Folgetag entlassen werden.</p>
Bewertung	<p>Dobendan® Direkt Lutschtabletten enthalten pro Tablette 8,75 mg Flurbiprofen, welches – wie auch Ibuprofen und Acetylsalicylsäure – zu den nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) zählt. Es wird unter anderem als Lutschtablette zur symptomatischen Behandlung von schmerzhaften Entzündungen der Rachenschleimhaut bei Patienten ab 12 Jahren angewendet. Gemäß Fachinformation ist die Anwendung von Flurbiprofen kontraindiziert bei Patienten, die nach Anwendung anderer NSAR Überempfindlichkeitsreaktionen gezeigt haben. Ferner enthält die Fachinformation einen Warnhinweis, dass Flurbiprofen mit Vorsicht angewendet werden soll bei Patienten mit Bronchialasthma und Allergien.</p>
Fazit	<p>Auch vermeintlich harmlose, rezeptfrei erhältliche Arzneimittel können Nebenwirkungen verursachen. Indikation und Kontraindikationen sollten auch bei diesen Arzneimitteln geprüft und die Empfehlungen der Fachinformation eingehalten werden. Vor Anwendung Flurbiprofen-haltiger Arzneimittel sollte gezielt nach Unverträglichkeit gegenüber anderen NSAR gefragt und ggf. auf die Anwendung verzichtet werden.</p>

Drug Safety Mail 2021-50 vom 30. September 2021

Rote-Hand-Brief zu kombinierten hormonalen Kontrazeptiva:

Verordnung solcher mit dem niedrigsten Risiko für venöse Thromboembolien, Nutzung des behördlich beauftragten Schulungsmaterials

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) informiert firmenunabhängig:

Daten aus zahlreichen Studien zufolge bestehen bei kombinierten hormonalen Kontrazeptiva (KHK) Unterschiede hinsichtlich des Risikos für venöse Thromboembolien (VTE). Das geringste Risiko für VTE haben KHK mit den Gestagenen Levonorgestrel, Norethisteron oder Norgestimat.

- Bei der Verordnung von KHK sollten die unterschiedlichen VTE-Risiken stets berücksichtigt und insbesondere KHK mit dem niedrigsten VTE-Risiko gewählt werden.
- Die individuellen Risikofaktoren der Patientin für Thromboembolien sollten bei der Auswahl einer geeigneten Kontrazeption mit einbezogen und regelmäßig überprüft werden.
- Die Aufklärung der Patientin über mögliche Zeichen einer venösen bzw. arteriellen Thromboembolie ist bei der Verordnung von KHK von wesentlicher Bedeutung.
- Für das Patientengespräch stehen Schulungsmaterialien (Checkliste für die Verschreibung, Informationskarte für die Patientin) zur Verfügung. Es ist wichtig, die Informationskarte allen Patientinnen auszuhändigen.
- Der Rote-Hand-Brief enthält nähere Informationen einschließlich einer tabellarischen Übersicht zum VTE-Risiko kombinierter hormonaler Kontrazeptiva.

► [Rote-Hand-Brief zu kombinierten hormonalen Kontrazeptiva vom 30.09.2021](#)

→ kostenfreie Anmeldung zum Newsletter Drug Safety Mail

Weitere Informationen:

Schink T, Princk C, Haug U: [Risiko venöser Thromboembolien bei Einnahme von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva](#). Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2021; Ausgabe 2: 13-17.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Venöse Thromboembolien und kombinierte hormonale Kontrazeptiva: <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Themendossiers/Kombinierte-hormonale-Kontrazeptiva/KOK.html>.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): genehmigtes Schulungsmaterial zu Wirkstoffen bzw. Arzneimitteln (Educational Material): https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/_functions/Schulungsmaterial_Formular.html

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

„Aus der UAW-Datenbank“: Guillain-Barré-Syndrom im Zusammenhang mit COVID-19 Vaccine AstraZeneca (Vaxzevria®)

Nachdruck aus: Deutsches Ärzteblatt 2021; 118: A 1722-1723

Der Impfstoff von AstraZeneca zur Vorbeugung von COVID-19 (Vaxzevria®) wurde Ende Januar 2021 von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassen (1). Es handelt sich um einen adenoviralen Vektorimpfstoff. Nach der Injektion wird lokal das Spike(S)-Glykoprotein des SARS-CoV-2 exprimiert, wodurch die Bildung neutralisierender Antikörper und die zelluläre Immunantwort stimuliert werden (1).

In einer Interimsanalyse von Daten aus zwei randomisierten, kontrollierten Studien wurden 30 symptomatische COVID-19-Erkrankungen bei insgesamt 5807 Teilnehmern identifiziert, die mit dem COVID-19-Impfstoff von AstraZeneca geimpft wurden (0,5 %). Demgegenüber wurden 131 symptomatische Erkrankungen bei insgesamt 5829 Teilnehmern in der Kontrollgruppe beobachtet (1,7 %), was einer relativen Wirksamkeit von 70 % entspricht (2). Die bedingte Zulassung von Vaxzevria® wurde an Auflagen geknüpft (1).

Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt aktuell für alle Personen, die eine erste Impfung mit Vaxzevria® erhalten haben, die Zweitimpfung mit einem mRNA-Impfstoff nach einem mindestens vierwöchigen Intervall durchzuführen. Hintergrund ist eine gemäß den aktuellen Studienergebnissen verbesserte Immunantwort dieses sogenannten heterologen Impfschemas gegenüber einem homologen Impfschema mit zwei Dosen Vaxzevria® (3).

Der AkdÄ wurde der Fall eines 35-jährigen Patienten gemeldet, der zwei Wochen nach Erstimpfung gegen COVID-19 mit Vaxzevria® zunächst ein Taubheitsgefühl an den Füßen sowie Kribbelparästhesien an den Fingern entwickelt hat. Im Verlauf kamen innerhalb von neun Tagen eine schlaffe, leicht rechtsbetonte Tetraparese mit abgeschwächten bzw. ausgefallenen Muskeleigenreflexen sowie eine periphere Fazialisparese rechts hinzu, die zur stationären Aufnahme führte.

Ein zerebrales und spinales MRT waren unauffällig. Im Liquor bestand eine zytoalbuminäre Dissoziation (Eiweiß-Erhöhung von 98 mg/dl bei normaler Zellzahl). In der sensiblen und motorischen Neurographie zeigte sich ein demyelinisierendes Schädigungsmuster mit ausgefallenen F-Wellen. Dies spricht für eine schwerpunktmäßige Schädigung der Myelinschicht des peripheren Nerven. Es wurde die Diagnose eines Guillain-Barré-Syndroms (GBS) gestellt. Da keine anderen Ursachen für ein GBS identifiziert werden konnten (z. B. Gangliosid-Antikörper, Anti-MAG-Antikörper, Immunelektrophorese, Campylobacter- und Mykoplasmen-Serologie), wurde ein Kausalzusammenhang mit der Impfung gegen COVID-19 vermutet.

Unter der Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen (3 x 10 g/d über fünf Tage) besserte sich der Zustand des Patienten zunächst und er konnte entlassen werden. Einige Tage später erfolgte die Wiederaufnahme, da sich die Fazialisparese verschlechtert

Literatur

- 1 AstraZeneca GmbH: Fachinformation „Vax-zevria™ Injektions suspension“. Stand: September 2021.
- 2 Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA et al.: Safety and efficacy of the ChAdOx1nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet 2021; 397: 99–111.
- 3 Robert Koch-Institut (RKI), Ständige Impfkommission (STIKO): Mitteilung der STIKO zur COVID-19-Impfung: Impf-abstand und heterologes Impfschema nach Erstimpfung mit Vaxzevria: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/PM_2021-07-01.html (letzter Zugriff: 12. August 2021). Berlin, 1. Juli 2021.

hatte. Nach erneut durchgeführter Diagnostik wurde die Diagnose eines Rezidivs des GBS gestellt und der Patient erneut mit intravenösen Immunglobulinen (3 x 10 g/d über drei Tage) behandelt. Der Patient wurde schließlich in eine stationäre neurologische Rehabilitation entlassen.

Das GBS ist eine akute, potenziell lebensbedrohliche Autoimmunerkrankung des peripheren Nervensystems, die sich typischerweise mit rasch aufsteigenden, schlaffen Lähmungen sowie teilweise auch sensorischen und autonomen Störungen manifestiert. Typisch ist die sogenannte zytoalbuminäre Dissoziation im Liquor mit erhöhtem Eiweiß bei normaler Zellzahl. Bis zu 30 % der Patienten entwickeln eine respiratorische Insuffizienz und müssen beatmet werden. Patienten müssen sorgfältig überwacht und ggf. mit intravenösen Immunglobulinen oder Plasmaaustausch behandelt werden. Die Symptome erreichen in der Regel innerhalb von vier Wochen ihren Höhepunkt. Die Erholungsphase kann Monate bis Jahre dauern (4-6). Die Inzidenz von GBS wird für Nordamerika und Europa auf 0,8 bis 1,9 pro 100.000 Einwohner pro Jahr geschätzt (7). Das GBS ist keine einheitliche Erkrankung, sondern umfasst verschiedene Unterformen wie akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (AIDP), akute motorische axonale Neuropathie (AMAN) und Miller-Fisher-Syndrom (4;5). GBS tritt häufig innerhalb von vier Wochen nach bakteriellen oder viralen Infektionen auf. Verschiedene Pathogene wie *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*, Cytomegalie-Virus, Epstein-Barr-Virus, Hepatitis-A-Virus und Influenza-A-Virus werden als Auslöser genannt (4;5). Der Pathomechanismus ist nicht vollständig geklärt. Man nimmt an, dass Autoantikörper und Entzündungszellen mit Epitopen auf peripheren Nerven und Nervenwurzeln kreuzreagieren und zu Demyelinisierung und/oder axonaler Schädigung führen (4-6).

GBS wurde wiederholt im Zusammenhang mit COVID-19 beschrieben (4;6;8-11). Dabei sind typische postinfektiöse Erkrankungen zu unterscheiden von parainfektösen, die annähernd zeitgleich mit COVID-19 auftreten (11). In einem systematischen Review mit Metaanalyse wurde die Prävalenz von GBS mit 15 pro 100.000 COVID-19-Patienten höher geschätzt als in der Allgemeinbevölkerung zu erwarten (2/100.000) (12). Demgegenüber fand eine große epidemiologische Studie eine niedrigere GBS-Inzidenz während der COVID-19-Pandemie im Vergleich zu den entsprechenden Monaten der Vorjahre. Die Autoren räumen ein, dass dies auch mit Effekten des Lockdowns mit konsekutiv verminderter Übertragung anderer Pathogene wie *Campylobacter jejuni* oder respiratorischen Viren zusammenhängen könnte (13).

Auch nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff von AstraZeneca (14-16) und anderen Impfstoffen gegen SARS-CoV-2 (17-20) werden in der Literatur Fälle von GBS beschrieben. Dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) wurden bis zum 31.07.2021 insgesamt 84 Fallberichte eines GBS bzw. Miller-Fisher-Syndroms im Zusammenhang mit Vaxzevria® gemeldet. In sieben Fällen gab es Hinweise auf andere (z. B. infektiöse) Auslöser. Betroffen waren jeweils 42 Männer und Frauen im Alter von 21 bis 93 Jahren (bei zwei Patienten wurde kein Alter angegeben). Die ersten Symptome traten im Mittel 17 Tage nach der Impfung auf. Demgegenüber wurden nur 59 Fälle von GBS/Miller-Fisher-Syndrom im Zusammenhang mit Comirnaty®, sieben im Zusammenhang mit Spikevax® und 18 nach Impfung mit COVID-19 Vaccine Janssen berichtet. In den regelmäßig durchgeführten

- 4 Koike H, Chiba A, Katsuno M: Emerging infection, vaccination, and Guillain-Barré syndrome: a review. *Neurol Ther* 2021; 1-15.
- 5 Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA: Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2016; 388: 717-727.
- 6 Rahimi K: Guillain-Barre syndrome during COVID-19 pandemic: an overview of the reports. *Neurol Sci* 2020; 41: 3149-3156.
- 7 Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW: Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2011; 36: 123-133.
- 8 Canavero I, Ravaglia S, Valentino F, Miceli G: Guillain Barré syndrome and myelitis associated with SARS-CoV-2 infection. *Neurosci Lett* 2021; 759: 136040.
- 9 Gutiérrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S et al.: Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* 2020; 95: e601-e605.
- 10 Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S et al.: Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 382: 2574-2576.
- 11 Shoraka S, Ferreira MLB, Mohebbi SR, Ghaemi A: SARS-CoV-2 infection and Guillain-Barré syndrome: a review on potential pathogenic mechanisms. *Front Immunol* 2021; 12: 674922.
- 12 Palaïodimou L, Stefanou MI, Katsanos AH et al.: Prevalence, clinical characteristics and outcomes of Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* 2021; Epub ahead of print.
- 13 Keddie S, Pakpoor J, Mausele C et al.: Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2021; 144: 682-693.
- 14 Maramattom BV, Krishnan P, Paul R et al.: Guillain-Barré syndrome following ChAdOx1-S/nCoV-19 vaccine. *Ann Neurol* 2021; 90: 312-314.
- 15 Patel SU, Khurram R, Lakhani A, Quirk B: Guillain-Barre syndrome following the first dose of the chimpanzee adenovirus-vectored COVID-19 vaccine, ChAdOx1. *BMJ Case Rep* 2021; 14.
- 16 Allen CM, Ramsamy S, Tarr AW et al.: Guillain-Barré syndrome variant occurring after SARS-CoV-2 vaccination. *Ann Neurol* 2021; 90: 315-318.
- 17 Finsterer J: Exacerbating Guillain-Barré syndrome eight days after vector-based COVID-19 vaccination. *Case Rep Infect Dis* 2021; 2021: 3619131.

„Observed-to-expected“-Analysen des Paul-Ehrlich-Instituts wird untersucht, ob Ereignisse häufiger im Zusammenhang mit einer Impfung gegen SARS-CoV-2 berichtet werden als dies in der Allgemeinbevölkerung zu erwarten wäre. Mit einer „Standard Morbidity Ratio“ (SMR) von 3,91 (95 % Konfidenzintervall 3,05 – 4,93) ergibt sich ein statistisches Signal für Vaxzevria®. Auch für COVID-19 Vaccine Janssen ergibt sich mit einer SMR von 4,27 (95 % Konfidenzintervall 2,39 – 7,04) ein Signal, nicht jedoch für die mRNA-Impfstoffe (21). Auf Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA wurde GBS als sehr seltene Nebenwirkung in die Fachinformationen von Vaxzevria® und COVID-19 Vaccine Janssen aufgenommen (1;22-24).

Zusammenfassung und Fazit

Der beschriebene Fallbericht sowie weitere Berichte in der Literatur und im Spontanmeldesystem deuten darauf hin, dass GBS eine mögliche Nebenwirkung von Vaxzevria® sein könnte. Allerdings sind angesichts der Vielzahl der Geimpften auch spontan bzw. durch andere Pathogene ausgelöste GBS zu erwarten. Es kann deshalb nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei dem berichteten Fall um eine zufällige Koinzidenz handelt. Da die Inzidenz eines etwaigen Vaxzevria®-assoziierten GBS sehr niedrig eingeschätzt wird (14), überwiegt aus Sicht der AkdÄ nach wie vor der Nutzen der Impfung deren Risiken.

Wenn nach der Impfung insbesondere mit Vaxzevria® oder mit COVID-19 Vaccine Janssen neurologische Symptome auftreten, wie z. B. schlaffe Paresen oder distal symmetrische Sensibilitätsstörungen, sollte ein GBS erwogen und die Patienten entsprechend untersucht und behandelt werden. Bei der Meldung solcher Fälle an die AkdÄ sollten nach Möglichkeit weitere Informationen, insbesondere zu möglichen Differenzialdiagnosen, zur Verfügung gestellt werden. Hierzu zählen beispielsweise Campylobacter jejuni-Serologie, SARS-CoV-2-Test und Gangliosid-Antikörper.

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.

- 18 Waheed S, Bayas A, Hindi F et al.: Neurological complications of COVID-19: Guillain-Barre syndrome following Pfizer COVID-19 vaccine. *Cureus* 2021; 13: e13426.
- 19 Márquez Loza AM, Holroyd KB, Johnson SA et al.: Guillain-Barré syndrome in the placebo and active arms of a COVID-19 vaccine clinical trial: temporal associations do not imply causality. *Neurology* 2021; Epub ahead of print.
- 20 Ogbekor O, Seth H, Min Z, Bhanot N: Guillain-Barré syndrome following the first dose of SARS-CoV-2 vaccine: A temporal occurrence, not a causal association. *IDCases* 2021; 24: e01143.
- 21 Paul-Ehrlich-Institut (PEI): Sicherheitsbericht: Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Impfung zum Schutz vor COVID-19 seit Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 31.07.2021: <https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/sicherheitsberichte/sicherheitsbericht-27-12-bis-31-07-21.pdf> (letzter Zugriff: 27. August 2021). Langen, 19. August 2021.
- 22 European Medicines Agency (EMA): COVID-19 vaccine safety update: VAXZEVRIA, AstraZeneca AB: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previous-ly-covid-19-vaccine-astrazeneca-8-september-2021_en.pdf (letzter Zugriff: 16. September 2021). Amsterdam, 8. September 2021.
- 23 European Medicines Agency (EMA): COVID-19 vaccine safety update: COVID-19 VACCINE JANSSEN, Janssen-Cilag International NV: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-janssen-11-august-2021_en.pdf (letzter Zugriff: 16. September 2021). Amsterdam, 11. August 2021.
- 24 Janssen-Cilag International NV: Fachinformation „COVID-19 Vaccine Janssen Injektionssuspension“. Stand: Juli 2021.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin
info@akdae.de

Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ

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

Wissenschaftliche Leitung:

Prof. Dr. med. W.-D. Ludwig, Vorsitzender der AkdÄ

Dr. med. K. Bräutigam: Geschäftsführerin der AkdÄ

Kooperation zwischen der Ärztekammer Berlin und der Apothekerkammer Berlin sowie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker

08.12.2021, 19.30–21.00 Uhr

Live-Online-Veranstaltung

(Link zur Veranstaltung:

https://www.akberlin.de/fortbildung/veranstaltungen.html?tx_akbevents_pi2%5Bevent%5D=1059&tx_akbevents_pi2%5Baction%5D=show&tx_akbevents_pi2%5Bcontroller%5D=Event&cHash=d73f5dd6ebb3910e51044244bcfd8230)

Wissenschaftliches Programm:

19.30–21.00 Uhr	<p>Aktuelle Aspekte einer sicheren Pharmakotherapie</p> <p>Neue Arzneistoffe des Jahres 2021 Sven Siebenand (Apotheker)</p> <p>Aktuelle Informationen zu Arzneimittelrisiken Dr. med. Ursula Köberle (Fachärztin für Psychiatrie und Psychotherapie, AkdÄ)</p>
-----------------	--

Moderation: Dr. med. Matthias Brockstedt, Ärztekammer Berlin

Mit 2 Fortbildungspunkten von der Ärztekammer Berlin zertifiziert.

Mit 2 CPK-Punkten von der Apothekerkammer Berlin zertifiziert.

Fortbildungsveranstaltungen 2022

Fortbildungsveranstaltung während des „57. Ärztekongresses der Bezirksärztekammer Nordwürttemberg“ im Rahmen der Fachmesse Medizin

29.01.2022, 09.00–13.00 Uhr

Veranstaltungsort: Internationales Congresszentrum Stuttgart, Messeplaza 1, 70629 Stuttgart

Wissenschaftliches Programm:

09.00–13.00 Uhr	Begrüßung Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Dr. med. Katrin Bräutigam COVID-19: Aktueller Kenntnisstand zur medikamentösen Therapie und zu den Impfstoffen gegen SARS CoV-2 Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig Aktionsplan AMTS des BMG – Ziele, Herausforderungen und Erfolge Dipl.-Pharm. Birgit Vogt Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakotherapie Prof. Dr. med. Petra Thürmann Diskussion
-----------------	--

Moderation: Prof. Dr. med. Wilhelm Niebling, AkdÄ

Der Antrag auf Anerkennung einer Fortbildungsveranstaltung wurde eingereicht.

Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit der Ärztekammer Berlin und der Apothekerkammer Berlin

27.04.2022, 19.30–21.00 Uhr

Live-Online-Veranstaltung

Wissenschaftliches Programm:

19.30–21.00 Uhr	Biosimilars und Pharmakotherapie in der Onkologie Prof. Wolf-Dieter Ludwig, Dr. Tilmann Schöning
-----------------	---

Moderation: Dr. Christian Heyde, Apothekerkammer Berlin

Mit 2 Fortbildungspunkten von der Ärztekammer Berlin zertifiziert.

Mit 2 CPK-Punkten von der Apothekerkammer Berlin zertifiziert.

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

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 2021

