



Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 51 – Ausgabe 2
September 2024

EDITORIAL

„To Plaque or not to Plaque“, das ist hier die Frage... 127

DAS AKTUELLE THEMA

L-Thyroxin bei Älteren: wann einsetzen? 128

„Ozempic-Babys“? – was sagt die Datenlage 132

THERAPIE AKTUELL

Cholesterinsenkung bei Carotisplaques – Wo ist die Evidenz? 143

Osteoarthrose des Knies: Was tun bei Schmerzen trotz Therapiestandard? 148

Acne vulgaris bei Jugendlichen und Erwachsenen 151

AUS DER PRAXIS – FÜR DIE PRAXIS

Therapie der chronischen Hepatitis D 159

ARZNEIMITTEL – KRITISCH BETRACHTET

Neue orale Kontrazeptiva: Faktencheck 162

Alzheimer-Antikörper erhält keine Zulassung – ein patientenorientierter Beschluss der EMA 176

EVIDENZBASIERTE MEDIZIN

Klinische Studien zu Arzneimitteln – Wo ist der Haken?
Studientypen – ohne Kontrolle geht nichts 179

UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN

Akutes Leberversagen nach Einnahme von Metamizol 183

Falsch-positiver Test auf Amphetamin unter Methyldopa 185

NEBENWIRKUNGEN AKTUELL

Fournier-Gangrän unter SGLT-2-Inhibitoren 190

RISIKOINFORMATIONEN	
Neue Arzneimittelrisiken: Informationen der AkdÄ	191
WAS UNS SONST NOCH AUFFIEL	
Vor 20 Jahren	197
IN EIGENER SACHE	
AMTS-Kongress: Vernetzen für eine optimale Arzneimitteltherapie	199
Informationen der AkdÄ	201

„To Plaque or not to Plaque“, das ist hier die Frage...

Kaum eine Fragestellung der Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse löst so viel kontroverse Diskussion aus wie die prognostische Relevanz atherosklerotischer Gefäßwandveränderungen, vulgo Plaques, für das klinische Outcome der Patienten. Das gilt für die Coronarien bezüglich des Risikos für Myokardinfarkte genauso wie für die Carotiden bezüglich des Schlaganfallrisikos.

Intima und Media der Carotiden nehmen mit dem Lebensalter zu. Allerdings gibt es keine Normwerte. Als Plaque in der Carotis gilt jede umschriebene atherosklerotische Veränderung der Gefäßwand. Darüber hinaus: Keineswegs jede Plaque führt zu einer hämodynamisch wirksamen Einengung des Gefäßlumens. Daher ist zur funktionellen Feststellung einer Carotisstenose die Farbduplexsonographie (FKDS) mit Quantifizierung lokaler Strömungsbeschleunigungen erforderlich. Der diagnostische Weg ist also etwas unübersichtlich.

Nützlicher Nebeneffekt – zumindest aus Sicht der pharmazeutischen Industrie: Da die pathophysiologische Kausalkette (LDL-Erhöhung → Plaque → Ruptur → Schlaganfall) so plausibel erscheint, wird aus dem Nachweis von Plaques zwanglos die Notwendigkeit einer cholesterinregulierenden Arzneimitteltherapie abgeleitet. Zunächst mit Statinen, gerne augmentiert um Ezetimib. Wenn dann nicht die LDL-Zielwerte der European Society of Cardiology (ESC) erreicht werden, seien sie evidenzbasiert oder nicht, hat die Industrie auch schärfere Waffen im Angebot: Bempedoinsäure, Inclisiran und vielleicht auch PCSK9-Antikörper.

Aber was hat der Patient davon? Ab Seite 143 wird detailliert ein systematisches Review zu Statin-Interventionen bei Carotisplaques symptomfreier Patienten referiert. So viel vorweg: Die Zahlen sind ernüchternd. Plaques allein bedeuten kein ausreichendes Risiko, um eine medikamentöse Lipidsenkung zu rechtfertigen.

Dies unterstreicht die Bedeutung eines weiteren Beitrags in dieser Ausgabe von AVP für die evidenzgestützte ärztliche Therapieentscheidung. „Klinische Studie“ ist ein dehnbarer Oberbegriff in der medizinischen Forschung, der gerne auch für Projekte der Datensammlung verwendet wird, die schon von ihrer Methodik her aussagefrei bleiben werden. Nur durch den Goldstandard der klinischen Forschung, das ist die randomisierte kontrollierte Studie (randomised controlled trial, RCT) mit patientenrelevanten Endpunkten, kann belastbare Evidenz hergestellt werden. Aber wie erkennt man im Praxisalltag eine gute RCT? Mit einer neuen Artikelserie möchten wir Sie dabei unterstützen, indem wir Sie mit dem nötigen „Werkzeug“ ausstatten, um klinische Studien zu Arzneimitteln kritisch zu lesen und sich Ihre eigene, evidenzbasierte Meinung zu bilden. Den ersten Beitrag dazu finden Sie ab Seite 179.

Die Redaktion wünscht bereichernde und angenehme Lektüre,

Ihr Bernd Mühlbauer

Mühlbauer, B.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

L-Thyroxin bei Älteren: wann einsetzen?

Die Schilddrüse ist die größte Hormondrüse des menschlichen Körpers und weist eine große Bedeutung für die Regulation zahlreicher physiologischer Körperfunktionen auf. Die Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) wirken in fast allen Körperzellen und sind essenziell für einen funktionsfähigen Energiestoffwechsel. Bei einem Fehlen der Schilddrüse (beispielsweise nach einer Thyreoidektomie) oder bei verminderter Synthese der Schilddrüsenhormone (Hypothyreose), kann eine Substitution mit synthetisch hergestelltem Levothyroxin erfolgen, um den Mangel auszugleichen und die Stoffwechsellage zu normalisieren. Schilddrüsenhormonsubstitution ist bei Hypothyreose jeglicher Genese wie auch bei benigner Struma mit euthyreoter Funktionslage sowie zur Suppressions- und Substitutionstherapie bei Schilddrüsenmalignom indiziert (1).

Altersabhängige Referenzwerte für TSH

In der Diagnostik der Schilddrüsenerkrankungen gilt insbesondere der Spiegel des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) als geeigneter Indikator für die Schilddrüsenfunktion. Der TSH-Spiegel im Blut ist erhöht, wenn die Schilddrüse eine Unterfunktion hat, und erniedrigt bei einer Schilddrüsenüberfunktion. In seltenen Fällen jedoch, wenn die Hypophyse nicht richtig funktioniert, gibt der TSH-Spiegel die Schilddrüsenfunktion nicht akkurat wieder.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss allerdings berücksichtigt werden, dass mit steigendem Alter der TSH-Wert physiologischerweise ansteigt. In Abhängigkeit vom Alter sollten laut der S2k-Leitlinie „Erhöhter TSH-Wert in der Hausarztpraxis“ der DEGAM folgende TSH-Werte als erhöht interpretiert werden (2):

- 18 bis 70 Jahre: > 4,0 mU/l
- 70 bis 80 Jahre: > 5,0 mU/l
- > 80 Jahre: > 6,0 mU/l

Mit dieser 2023 veröffentlichten Leitlinie sollen hausärztlich tätige Ärztinnen und Ärzte sensibilisiert werden für eine kritische Bewertung erhöhter TSH-Werte unter Beachtung unterschiedlicher TSH-Referenzbereiche und der hohen intra- und interindividuellen Variabilität von TSH-Werten. Angestrebt wird eine kontrollierte, individuell angepasste Therapie, unter Abwägen von Nutzen und Risiken für eine individuelle Patientin oder einen individuellen Patienten unter Berücksichtigung von Wohlbefinden, Nebenwirkungen und Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen. Zudem sollen Übertherapie durch Verringerung unnötiger Levothyroxin-Verordnungen und Kombinationstherapien (Jod mit Levothyroxin, T3 mit T4) vermieden werden.

Als nicht mehr medizinisch adäquat gilt die Annahme, dass ein TSH-Wert > 4,0 mU/l unabhängig vom Alter der Patientin bzw. des Patienten als erhöht anzusehen ist. Ein mit zunehmendem Alter physiologischer Anstieg des TSH-Wertes wird als mehrfach belegt angesehen (3-7). Vor allem für die Patientengruppe ≥ 85 Jahre konnte zudem nachgewiesen werden, dass eine latente Hypothyreose nicht mit erhöhter Mortalität assoziiert ist und im Vergleich zu TSH-Werten < 4 mU/l einen Überlebensvorteil bringen kann (8-9).

Diederich, S.

Freitag, M.

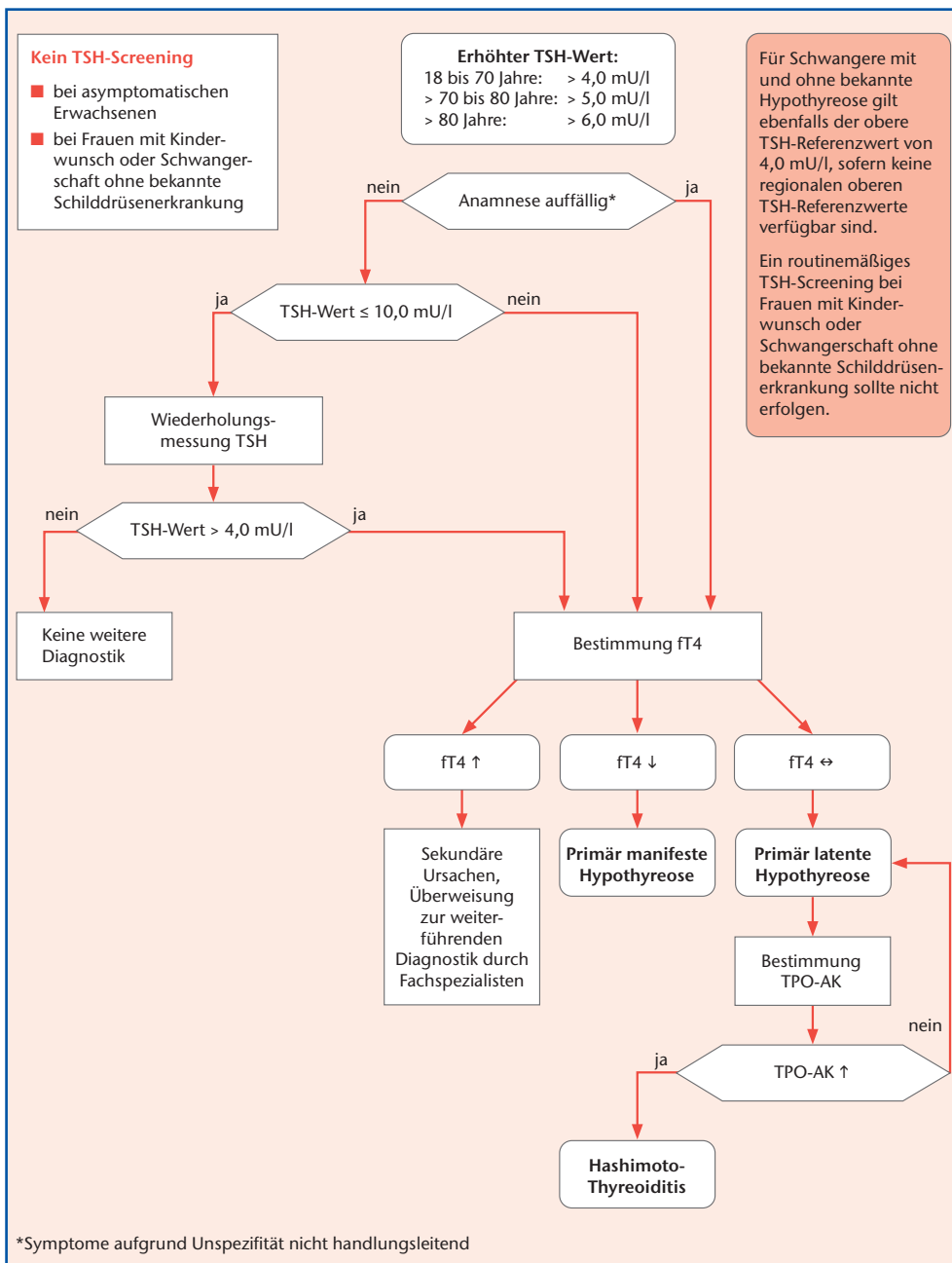
Literatur

- 1 Betapharm Arzneimittel GmbH. Fachinformation „L-Thyroxin beta 25 µg, Tabletten“; März 2023.
- 2 Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Akuter und chronischer Husten. S2k-Leitlinie; AWMF-Register-Nr. 053-046; DEGAM-Leitlinie Nr. 18; 2023. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-046>.
- 3 Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(12):4575–82. doi: 10.1210/jc.2007-1499.
- 4 Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, Beilby JP, Lim EM et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(5):1554–62. doi: 10.1210/jc.2011-3020
- 5 Waring AC, Arnold AM, Newman AB, Buzková P, Hirsch C, Cappola AR. Longitudinal changes in thyroid function in the oldest old and survival: the cardiovascular health study all-stars study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(11):3944–50. doi: 10.1210/jc.2012-2481.
- 6 Vadiveloo T, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Age- and gender-specific TSH reference intervals in people with no obvious thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS). *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(3):1147–53. doi: 10.1210/jc.2012-3191.
- 7 Chaker L, Korevaar TIM, Medici M, Uitterlinden AG, Hofman A, Dehghan A et al. Thyroid Function Characteristics and Determinants: The Rotterdam Study. *Thyroid* 2016; 26(9):1195–204. doi: 10.1089/thy.2016.0133.
- 8 Gussekloo J, van Exel E, Craen AJM de, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RGJ. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004; 292(21):2591–9. doi: 10.1001/jama.292.21.2591.
- 9 Pearce SHS, Razvi S, Yadegarfar ME, Martin-Ruiz C, Kingston A, Collerton J et al. Serum Thyroid Function, Mortality and Disability in Advanced Old Age: The Newcastle 85+ Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(11):4385–94. doi: 10.1210/jc.2016-1935.

Für die Bewertung der individuellen TSH-Werte sollten berücksichtigt werden:

- das Lebensalter,
- der fT4-Wert,
- die klinischen Symptome,
- der Body-Mass-Index (BMI),
- die Medikation,
- die Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des gesundheitlichen Allgemeinzustands (Vorliegen akuter Erkrankungen, Komorbiditäten).

Eine Pathologisierung allein aufgrund einer Abweichung vom Referenzbereich der TSH-Werte ist nicht zu rechtfertigen. In Abbildung 1 ist das diagnostische Vorgehen bei erhöhtem TSH-Wert schematisch dargestellt.



CAVE: Das Festlegen regionaler oberer TSH-Referenzwerte für Schwangere erscheint aus Sicht der Autoren nicht zweckmäßig und in der Praxis nicht umsetzbar.

Abbildung 1: Diagnostisches Vorgehen bei erhöhtem TSH-Wert (Quelle: (2)).

Ein TSH-Screening wird bei asymptomatischen Erwachsenen nicht empfohlen. Bei einem erstmalig festgestellten TSH-Wert über dem jeweiligen altersspezifischen Referenzwert und $\leq 10,0$ mU/l sowie unauffälligen anamnestischen Befunden wird zunächst eine Wiederholungsmessung des TSH-Wertes unter Beachtung der Einflussfaktoren zur Verifizierung des Erstergebnisses empfohlen.

Bei einem erstmalig festgestellten TSH-Wert $> 10,0$ mU/l sollte zusätzlich zur Wiederholungsmessung des TSH-Wertes eine weiterführende Diagnostik eingeleitet werden. Bei Erstbefund eines erhöhten Serum-TSH-Wertes und auffälligen anamnestischen Befunden sollte unabhängig vom Ausmaß der TSH-Erhöhung eine weiterführende Diagnostik eingeleitet werden.

Wenn bei Vorliegen einer latenten Hypothyreose keine medikamentöse Behandlung begonnen wurde, kann der TSH-Wert nach sechs bis zwölf Monaten nochmals kontrolliert werden, um vorübergehende Ursachen (z. B. akute Erkrankungen, Medikamente) für einen erhöhten TSH-Wert auszuschließen. Das Kontrollintervall kann in Abhängigkeit von klinischer Symptomatik und Patientenwunsch verlängert werden.

Indikation zur Hormonsubstitution

Die Indikation zur Hormonsubstitution bei latenter Hypothyreose sollte individuell gestellt werden:

- a) Unabhängig vom Alter sollten asymptomatische Patientinnen und Patienten mit leicht erhöhtem TSH (≤ 10 mU/l) nicht substituiert werden.
- b) Bei Patientinnen und Patienten ≤ 75 Jahre mit latenter Hypothyreose sollte eine Therapie eingeleitet werden bei einem TSH-Wert > 10 mU/l.
In Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik und dem Patientenwunsch kann ein Therapieverzicht unter Kontrolle des TSH-Wertes (bis TSH < 20 mU/l) eine Alternative sein. Notwendige Voraussetzung dafür ist die umfassende Aufklärung der Patientin bzw. des Patienten über die möglichen Konsequenzen der verschiedenen Vorgehensweisen.
- c) Bei Patientinnen und Patienten > 75 Jahre mit latenter Hypothyreose (bis TSH < 20 mU/l) kann auf eine Hormonsubstitution verzichtet werden.

Die Initialdosis von Levothyroxin sollte individuell abhängig von Alter, Gewicht, kardialen Status sowie der Schwere der Hypothyreose mit einem TSH-Zielkorridor zwischen 0,4 und 4,0 mU/l festgelegt werden. Folgende Initialdosen werden empfohlen:

- a) Patientinnen und Patienten mit manifester Hypothyreose < 60 Jahre ohne Komorbiditäten: 1,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht.
- b) Patientinnen und Patienten mit manifester Hypothyreose ≥ 60 Jahre und/oder mit kardiovaskulären Erkrankungen: 0,3–0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht.
- c) Patientinnen und Patienten mit latenter Hypothyreose: 25 bis 50 $\mu\text{g}/\text{Tag}$.

Die Dosisanpassung sollte individuell orientiert an den laborchemisch ermittelten Schilddrüsenwerten und dem subjektiven Wohlbefinden/Beschwerden erfolgen.

Fazit für die Praxis

Der TSH-Wert steigt physiologischerweise mit dem Alter. Daher ist ein einheitlicher TSH-Referenzwert für alle Altersklassen nicht sachgerecht. Medizinische Labore geben aber weiterhin altersunabhängige Referenzwerte sowie Empfehlungen zu Beginn einer Substitutionstherapie an. Die DEGAM hat daher 2023 eine neue Leitlinie veröffentlicht, um hausärztlich tätige Ärztinnen und Ärzte für eine kritische Bewertung erhöhter TSH-Werte unter Beachtung unterschiedlicher TSH-Referenzbereiche und der hohen intra- und interindividuellen Variabilität von TSH-Werten zu sensibilisieren. Durch eine individuelle Indikationsstellung und angepasste Therapie – unter Abwägen von Nutzen und Risiken für eine individuelle Patientin oder einen individuellen Patienten – sollen Übertherapie und Nebenwirkungen vermieden werden. Medizinische Labore sollten eine altersspezifische Differenzierung in die Befundberichte zu TSH-Werten aufnehmen.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

Prof. Dr. med. Michael Freitag, Oldenburg

Dieser Artikel wurde am 18. Juli 2024 vorab online veröffentlicht.

„Ozempic-Babys“? – was sagt die Datenlage

Die „Sensation“

Seit 2023 wird in der Presse vermehrt von den sogenannten „Ozempic-Babys“ berichtet: Frauen, die jahrelang nicht schwanger werden konnten, nutzen das Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-Analogon Semaglutid zur Gewichtsreduktion und werden (ungeplant) schwanger (1, 2). Waren es am Anfang einzelne Fälle, mehren sich mittlerweile die Berichte darüber, insbesondere in den sozialen Medien. So hat die Facebook-Gruppe „I got pregnant on Ozempic“ bereits über 1300 Mitglieder (Stand: 30.08.2024).

Auch der AkdÄ wurde ein solcher Fall aus Deutschland als vermutete „Nebenwirkung“ von Wegovy® (Semaglutid) gemeldet. Bei einer 26-jährigen Patientin (BMI 36 kg/m²) bestand seit über fünf Jahren ein unerfüllter Kinderwunsch. Weder bei ihr noch bei ihrem Partner konnte eine Diagnose gestellt werden, die dies erklären würde. Sie verhüteten seit über drei Jahren nicht mehr. Nach etwa acht bis zehn Wochen Anwendung von Wegovy® wurde sie unerwartet schwanger.

Auch wenn letztlich unklar bleibt, welche Faktoren den unerwarteten Schwangerschaftseintritt in diesem individuellen Fall positiv beeinflusst haben, möchten wir anlässlich dieses Fallberichts über die aktuelle Datenlage zum Thema Semaglutid und Schwangerschaft informieren.

Dicheva-Radev, S.

Köberle, U.

Dathe, K.

Klinge, A.

Literatur

- 1 Winkler L. Das Rätsel um die Ozempic-Babys. Zeit online; 29.5.2024. Verfügbar unter: <https://www.zeit.de/gesundheit/2024-05/ozempic-schwangerschaft-medikament-nebenwirkung>.
- 2 Caliskan M. Große Überraschung in der Medizin: Über die unerwartete Nebenwirkung von Ozempic, Wegovy und Co. Tagesspiegel; 13.5.2024. Verfügbar unter: <https://www.tagesspiegel.de/wissen/grosse-uberraschung-in-der-medizin-uber-die-unerwartete-nebenwirkung-von-ozempic-wegovy-und-co-11637074.html>.



© Natakorn/AdobeStock

Der Zusammenhang

Adipositas führt zu einer chronischen Entzündung im Fettgewebe. Die Zellen werden immer größer und erreichen schließlich ihre Speichergrenze und lösen eine chronische Entzündungsreaktion aus, bei der die Serinphosphorylierung des Insulinrezeptor-Substrats-1 (IRS-1) zur Insulinresistenz und damit zur Hyperglykämie führt. Adipositas ist daher häufig mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) assoziiert, der durch eine Insulinresistenz mit konsekutiver Hyperinsulinämie gekennzeichnet ist. Im Verlauf von vielen Jahren führt dies schließlich zum Verlust der physiologischen Insulinproduktion (3).

Seit Jahrzehnten ist bekannt, dass die Auswirkungen von Adipositas und T2DM über den Bereich der Stoffwechselstörungen hinausgehen und tiefgreifende Folgen für die reproduktive Gesundheit von Mann und Frau haben (4, 5). Übergewicht, Adipositas und T2DM spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese vom polyzystischem Ovarialsyndrom (PCOS), indem unter anderem die steigende Insulinresistenz die ovarielle Produktion von

- 3 Nandi A, Poretsky L. Diabetes and the female reproductive system. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013; 42(4):915–46. doi: 10.1016/j.ecl.2013.07.007.
- 4 Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertil Steril* 2021; 116(5):1266–85. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.08.018.
- 5 Sridhar A, Khan D, Moffett RC. The impact of diabetes and obesity on fertility and the potential role of gut hormones as treatment. *Diabet Med* 2023; 40(12): e15230. doi: 10.1111/dme.15230.
- 6 Schröder AK, Tauchert S, Ortman O, Diedrich K, Weiss JM. Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Ann Med* 2004; 36(6):426–39. doi: 10.1080/07853890410035296.
- 7 Cooney LG, Dokras A. Beyond fertility: polycystic ovary syndrome and long-term health. *Fertil Steril* 2018; 110(5):794–809. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.08.021.

Androgenen stimuliert (6, 7). Störungen des Eisprungs kommen bei Frauen mit Adipositas häufiger vor, mit steigendem BMI steigt auch das Risiko für anovulatorische Unfruchtbarkeit (4). Es ist auch bekannt, dass sich Ovulationsrate und Zyklusregelmäßigkeit bei Frauen mit PCOS durch eine moderate Gewichtsabnahme mittels einer Änderung des Lebensstils mit und ohne begleitende Medikamente zur Gewichtsabnahme verbessern lassen. Eine Verbesserung der Amenorrhoe wird bei einigen Frauen mit Adipositas nach einer bariatrischen Operation beobachtet. Weiterhin haben Frauen mit Adipositas ein höheres Risiko für eine Fehlgeburt (4).

GLP-1 ist ein physiologisches Hormon, das mehrere Aufgaben bei der Glukose- und Appetitregulierung sowie im kardiovaskulären System hat. Die glukose- und appetitregulierenden Wirkungen werden über spezifische GLP-1-Rezeptoren vermittelt. GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) wie Semaglutid binden selektiv an den GLP-1-Rezeptor und aktivieren ihn (8). In klinischen Studien wurde gezeigt, dass die Energieaufnahme reduziert ist, das Sättigungsgefühl, das Völlegefühl und die Kontrolle über das Essverhalten erhöht und Hungergefühle sowie die Häufigkeit und Intensität von Heißhungerattacken verringert sind. Ein hoher Blutzuckerspiegel wird durch Stimulation der Insulinsekretion und Senkung der Glukagonsekretion reduziert. Während einer Hypoglykämie wird die Sekretion von Insulin vermindert, nicht aber die Glukagonsekretion. In den klinischen Studien führte die Behandlung mit GLP-1-RA zu klinisch relevanter und anhaltender Gewichtsabnahme im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Adipositas oder Übergewicht (8).

Somit ist es erklärbar, dass die mit GLP-1-RA erzielte Gewichtsabnahme und Verbesserung der Stoffwechsellage zu einer Verbesserung der Fertilität beitragen können. Denkbar ist aber auch ein Versagen kombinierter hormonaler Kontrazeptiva aufgrund beeinträchtigter Wirksamkeit durch Erbrechen und Durchfall, die als sehr häufige Nebenwirkungen der GLP-1-RA bekannt sind (8–15).

Die Arzneimittel: GLP-1-RA und GIP-/GLP-1-RA in der Schwangerschaft

In Deutschland sind mehrere GLP-1-RA verfügbar: Exenatid, Liraglutid, Dulaglutid und Semaglutid. Die Wirkstoffe sind Agonisten des humanem GLP-1 und binden am selben Rezeptor. Sie werden mittels rekombinanter DNA-Technologie gentechnisch hergestellt. Sie weisen die gleichen Wirkungen wie das physiologische Inkretin GLP-1 auf und werden daher auch als Inkretinmimetika bezeichnet. Sie verbessern die glykämische Kontrolle durch Senkung der Nüchtern- und postprandialen Glukosekonzentration bei Patienten mit T2DM über unterschiedliche Mechanismen: Erhöhung der Glukosesensitivität der β -Zellen, Steigerung der Insulinsensitivität und glukoseabhängige Steigerung der Insulinsekretion.

Tirzepatid ist ein lang wirkender Agonist an den Rezeptoren für glukoseabhängiges insulinotropes Polypeptid (GIP) und GLP-1. GIP-Rezeptoren sind wie GLP-1-Rezeptoren auf den endokrinen α - und β -Zellen der Bauchspeicheldrüse, sowie in Herz, Gefäßen, Immunzellen (Leukozyten), Darm und Niere vorhanden. Zusätzlich sind GIP-Rezeptoren auch auf Adipozyten zu finden. Tirzepatid wirkt wie die anderen GLP-1-RA und senkt zusätzlich das Körpergewicht und die Körperfettmasse über eine verringerte Nahrungsaufnahme durch die Regulierung des Appetits (10).

Alle GLP-1-RA und der GIP/GLP-1-RA Tirzepatid sind für eine Anwendung in der Schwangerschaft nicht zugelassen (Tabelle 1).

- 8 Novo Nordisk A/S. Fachinformation "Wegovy®"; März 2024.
- 9 Cesta CE, Rotem R, Bateman BT, Chodick G, Cohen JM, Furu K et al. Safety of GLP-1 Receptor Agonists and Other Second-Line Antidiabetics in Early Pregnancy. *JAMA Intern Med* 2024; 184(2):144–52. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.6663.
- 10 Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation "Mounjaro®"; April 2024.
- 11 AstraZeneca AB. Fachinformation "Byetta®"; Juli 2022.
- 12 AstraZeneca AB. Fachinformation "Bydureon® 2 mg Depot-Injektionssuspension in einem Fertigpen"; April 2024.
- 13 Novo Nordisk A/S. Fachinformation "Saxenda®"; Juli 2023.
- 14 Novo Nordisk A/S. Fachinformation "Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen"; Juli 2023.
- 15 Novo Nordisk A/S. Fachinformation "Ozempic®"; März 2024.
- 16 Farker K, Emons G. Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Antibiotika und oralen Kontrazeptiva. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2021; 48(3–4):94–9.
- 17 Harms E. Frau muss sich nicht vor Antibiotika fürchten: Hormonelle Kontrazeptiva wirken zuverlässig. *Deutsche ApothekerZeitung* 2018; Nr. 16:32.

Kontrazeptiva und gastrointestinale Beschwerden

Östrogene werden nach der Resorption im Magen-Darm-Trakt teilweise bereits in der Darmschleimhaut und in der Leber durch die dort vorhandenen Enzyme metabolisiert und dabei meist inaktiviert (First-Pass-Effekt). Die entstandenen Metabolite werden über die Galle oder die Niere eliminiert. Bei einer Ausscheidung über die Galle können die im Dickdarm vorhandenen Darmbakterien sie wieder aktivieren und die Neu-Aufnahme über die Darmschleimhaut ermöglichen (enterohepatischer Kreislauf, EHK). Dadurch gelangt bei jedem Schritt ein Teil der Östrogene wieder in den systemischen Kreislauf und kann seine kontrazeptive Wirksamkeit entfalten. Bei schweren gastro-intestinalen Beschwerden wie Erbrechen und Durchfall bis etwa vier Stunden nach Einnahme eines kombinierten oralen Kontrazeptivums kann die Resorption des Östrogens direkt beeinträchtigt werden. Durchfälle können zudem die Darmflora schädigen und dadurch den EHK unterbrechen. Die Beeinträchtigung der Resorption reduziert die systemischen Wirkstoffspiegel und kann die kontrazeptive Sicherheit kompromittieren (Angaben der Fachinformation beachten!) (16–18).

- 18 Lupp A. Orale Kontrazeptiva: Risikoreiche Interaktionen. *Dtsch Arztebl* 2016; 113(11, Supplement: Perspektiven der Gynäkologie): 18–20. doi: 10.3238/PersGyn.2016.03.18.05.

Tabelle 1: In Deutschland verfügbare GLP-1-Rezeptoragonisten und GIP-/GLP-1-Rezeptoragonisten und Angaben in den entsprechenden Fachinformationen (8, 10–15)

Arzneimittel	Wirkstoff	Zulassung in der EU	Zugelassene Indikation ^a	Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit ^b	Verhütung	Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva ⁱ
Byetta®	Exenatid	2006	Diabetes mellitus Typ 2	Frauen im gebärfähigen Alter Möchte eine Patientin schwanger werden oder tritt eine Schwangerschaft ein, ist die Exenatid-Behandlung abzubrechen. Schwangerschaft^{c,d} Exenatid solte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden , hier ist die Anwendung von Insulin zu empfehlen. Stillzeit Es ist nicht bekannt, ob Exenatid in die Muttermilch ausgeschieden wird. Exenatid solte von stillenden Müttern nicht angewendet werden .	k. A.	Eine Dosisanpassung bei oralen Kontrazeptiva ist nicht erforderlich.
Bydureon®	Exenatid	2011	Diabetes mellitus Typ 2	Schwangerschaft^{c,d} Exenatid solte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden , hier ist die Anwendung von Insulin zu empfehlen. Stillzeit Es ist nicht bekannt, ob Exenatid in die Muttermilch ausgeschieden wird. Exenatid solte von stillenden Müttern nicht angewendet werden .	Aufgrund der langen Washout-Phase von Depot-Exenatid sollten Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Depot-Exenatid Maßnahmen zur Empfängnisverhütung ergreifen. Dieses Arzneimittel solte mindestens drei Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden.	
Victoza®	Liraglutid	2009	Diabetes mellitus Typ 2	Schwangerschaft^{c,e} Liraglutid darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden . Stillzeit Es ist nicht bekannt, ob Liraglutid in die Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass der Übergang von Liraglutid und strukturell eng verwandten Metaboliten in die Muttermilch gering ist. Aufgrund mangelnder Erfahrung soll Liraglutid nicht in der Stillzeit angewendet werden .	Möchte eine Patientin schwanger werden oder tritt eine Schwangerschaft ein, muss die Behandlung mit Liraglutid abgebrochen werden.	Es ist zu erwarten, dass die kontrazeptive Wirkung bei gleichzeitiger Gabe von Liraglutid nicht beeinträchtigt wird.
Saxenda®	Liraglutid	2015	Gewichtsregulierung	Studien haben gezeigt, dass der Übergang von Liraglutid und strukturell eng verwandten Metaboliten in die Muttermilch gering ist. Aufgrund mangelnder Erfahrung soll Liraglutid nicht in der Stillzeit angewendet werden .		
Trulicity®	Dulaglutid	2014	Diabetes mellitus Typ 2	Schwangerschaft^{c,f} Die Anwendung von Dulaglutid während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen . Stillzeit Es ist nicht bekannt, ob Dulaglutid in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Dulaglutid soll während der Stillzeit nicht angewendet werden .	k. A.	Eine Dosisanpassung von oralen Kontrazeptiva ist nicht erforderlich, wenn diese zusammen mit Dulaglutid gegeben werden.

Tabelle 1 (Fortsetzung 1): In Deutschland verfügbare GLP-1-Rezeptoragonisten und GIP-/GLP-1-Rezeptoragonisten und Angaben in den entsprechenden Fachinformationen (8, 10–15)

Arznei-mittel	Wirkstoff	Zulassung in der EU	Zugelassene Indikation ^a	Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit ^b	Verhütung	Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva ⁱ
Ozempic®	Semaglutid	2018	Diabetes mellitus Typ 2	Schwangerschaft^{c, e} Semaglutid darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Stillzeit Bei säugenden Ratten wurde Semaglutid in die Muttermilch ausgeschieden. Da ein Risiko für ein gestilltes Kind nicht ausgeschlossen werden kann, darf Semaglutid während der Stillzeit nicht angewendet werden.	Frauen im gebärfähigen Alter wird empfohlen, während der Behandlung mit Semaglutid eine Verhütungsmethode anzuwenden. Möchte eine Patientin schwanger werden oder tritt eine Schwangerschaft ein, muss Semaglutid abgesetzt werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit muss Semaglutid mindestens zwei Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden.	Eine verminderte Wirkung oraler Kontrazeptiva durch Semaglutid wird nicht erwartet.
Wegovy®	Semaglutid	2022	Gewichtsregulierung, einschließlich Gewichtsabnahme und Gewichtserhaltung	Schwangerschaft^{c, e} Tirzepatid wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeptiva anwenden, nicht empfohlen. Stillzeit Es ist nicht bekannt, ob Tirzepatid in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/ Kleinkind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau entschieden werden, ob das Stillen beendet oder die Tirzepatid-Therapie abgebrochen/abgesetzt werden soll.	Tirzepatid wird bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeptiva anwenden, nicht empfohlen.	Eine Dosisanpassung oraler Kontrazeptiva ist nicht erforderlich.

^a Zusammenfassung der Indikation, Angaben in den Fachinformationen beachten.

^b Zusammenfassung, Angaben in den Fachinformationen beachten.

^c Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft vor. In Tierstudien zeigte sich eine Reproduktionstoxizität. Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

^d Hohe Exenatid-Dosen während des mittleren Abschnitts der Tragzeit hatte bei Mäusen Auswirkungen auf das Skelett und verringerte das Wachstum der Feten. Auch bei Kaninchen verringerte sich das Wachstum der Feten. Hohe Exenatid-Dosen im letzten Abschnitt der Tragzeit und während der Stillzeit reduzierten das neonatale Wachstum.

^e Tierexperimentelle Studien zeigten keine direkt schädigende Wirkung hinsichtlich Fertilität, aber bei der höchsten Dosis eine leicht erhöhte Embryonensterblichkeit in frühen Stadien. Eine Anwendung von Liraglutid während des mittleren Abschnitts der Tragzeit führte zu einer Reduktion des mütterlichen Gewichts und des Fötuswachstums mit nicht eindeutigen Auswirkungen auf die Rippen von Ratten und Skelettveränderungen bei Kaninchen. Unter Einwirkung von Liraglutid war bei Ratten das neonatale Wachstum reduziert. In der Gruppe mit der höchsten Dosis hielt dieser Effekt in der Zeit nach dem Abstillen an. Es ist nicht bekannt, ob das verminderte Wachstum der Jungtiere durch eine geringere Milchaufnahme aufgrund einer direkten GLP-1-Wirkung oder durch geringere Milchproduktion der Muttertiere aufgrund einer verminderten Kalorienaufnahme verursacht wird.

^f Während der Fertilitätsstudien wurde eine Reduktion der Zahlen von Corpora Lutea und ein verlängerter weiblicher Zyklus bei solchen Dosierungen beobachtet, die mit einer verminderten Nahrungsaufnahme und einer verminderten Körpergewichtszunahme bei den Muttertieren assoziiert waren. Allerdings wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität, Empfängnis und embryonale Entwicklung beobachtet. In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Kaninchen Auswirkungen auf das Skelett und eine Reduktion des fetalen Wachstums beobachtet, allerdings wurden keine Fehlbildungen beobachtet; die Dulaglutid-Exposition lag dabei 5- bis 18-fach über der empfohlenen klinischen Exposition.

Tabelle 1 (Fortsetzung 2): In Deutschland verfügbare GLP-1-Rezeptoragonisten und GIP-/GLP-1-Rezeptoragonisten und Angaben in den entsprechenden Fachinformationen (8, 10–15)

^g Bei weiblichen Ratten wurde bei Dosen, die mit einem mütterlichen Gewichtsverlust einhergingen, eine Verlängerung des Östrus und eine geringe Abnahme der Anzahl der Corpora lutea (Ovulationen) beobachtet. Bei embryofetalen Entwicklungsstudien an Ratten verursachte Semaglutid Embryotoxizität bei Expositionen, die unter den klinisch relevanten Werten lagen. Semaglutid verursachte deutliche Reduktionen des mütterlichen Körpergewichts und Verminderungen des Überlebens und Wachstums von Embryonen. Bei Föten wurden schwere skelettale und viszerale Missbildungen beobachtet, darunter Auswirkungen auf lange Knochen, Rippen, Wirbel, Schwanz, Blutgefäße und Hirnventrikel. Mechanistische Auswertungen deuten darauf hin, dass an der Embryotoxizität eine durch den GLP-1-Rezeptor vermittelte Beeinträchtigung der Nährstoffversorgung des Embryos über den Dottersack der Ratte beteiligt ist. Aufgrund der anatomischen und funktionellen Unterschiede des Dottersacks zwischen den Spezies und aufgrund der fehlenden Expression des GLP-1-Rezeptors im Dottersack nichtmenschlicher Primaten gilt es als unwahrscheinlich, dass dieser Mechanismus für den Menschen relevant ist. Jedoch kann eine direkte Auswirkung von Semaglutid auf den Fötus nicht ausgeschlossen werden. In Entwicklungstoxizitätsstudien mit Kaninchen und Javaneraffen wurden bei klinisch relevanten Expositionen vermehrt Aborte und eine leicht erhöhte Inzidenz fötaler Anomalien beobachtet. Die Ergebnisse fallen mit deutlichem mütterlichem Gewichtsverlust von bis zu 16 % zusammen. Ob diese Effekte mit der verminderten mütterlichen Futteraufnahme als direkte Wirkung von GLP-1 zusammenhängen, ist unbekannt. Das postnatale Wachstum und die postnatale Entwicklung wurden an Javaneraffen beurteilt. Die Neugeborenen waren bei der Geburt geringfügig kleiner, holten aber während der Stillzeit auf.

^h Tierstudien mit Tirzepatid zeigten keine direkten schädlichen Wirkungen in Bezug auf die Fertilität. In Reproduktionsstudien an Tieren verursachte Tirzepatid bei Expositionen unterhalb der MRHD, basierend auf der AUC, eine Verringerung des fötalen Wachstums und fötale Anomalien. Bei Ratten wurde eine erhöhte Inzidenz äußerer, viszeraler und skelettaler Missbildungen sowie viszeraler und skelettbezogener Entwicklungsvariationen beobachtet. Bei Ratten und Kaninchen wurde eine Verringerung des fötalen Wachstums beobachtet. Alle Auswirkungen auf die Entwicklung traten bei für das Muttertier toxischen Dosen auf.

ⁱ Zusammenfassung, Angaben in den Fachinformationen beachten.

k. A.: keine Angaben.

Aufgrund der hohen molekularen Masse der GLP-1-RA wird derzeit angenommen, dass sie während des ersten Trimesters nicht die Plazenta überschreiten. Tierexperimentelle Studien haben allerdings eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Unter anderem wurde in präklinischen Studien unter der Behandlung eine Abnahme des neonatalen Wachstums von gesäugten Ratten festgestellt. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist derzeit nicht geklärt (8–15).

In den pivotalen Studien wurde auch die gemeinsame Gabe von oralen Kontrazeptiva und GLP-1-RA evaluiert (Tabelle 1). Den Fachinformationen ist zu entnehmen, dass die Verabreichung eines oralen Kombinationskontrazeptivums (Ethinylestradiol/Norgestimat oder Ethinylestradiol/Levonorgestrel) in Gegenwart eines GLP-1-RA bzw. Tirzepatid zwar zu einer Verringerung der maximalen Plasmakonzentration (c_{max}) des oralen Kontrazeptivums und der Fläche unter der Kurve (AUC) sowie zu einer Verzögerung der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) für Östrogen und Gestagen um etwa zwei bis vier Stunden führte. Diese Verringerung der Exposition wird allerdings nicht als klinisch relevant erachtet, sodass eine Dosisanpassung oraler Kontrazeptiva nicht erforderlich ist (8, 10–15).

Die Datenlage

Kongenitale Fehlbildungen stellen meist eine erhebliche Belastung insbesondere für die Betroffenen und deren Familien dar. In der Durchschnittbevölkerung besteht bei jeder Schwangerschaft ein Risiko von ca. 3 % für angeborene, große Fehlbildungen (siehe Kasten „Risiko für kongenitale Anomalien“).

Unter dem Begriff „große Fehlbildungen“ (major birth defects) werden singuläre und kombinierte strukturelle Störungen und Syndrome zusammengefasst, die die Lebensfähigkeit beeinträchtigen und in der Regel interventionsbedürftig sind. Die Ursachen von angeborenen Fehlbildungen und Anomalien sind zahlreich und umfassen unter anderem Chromosomenstörungen, Genmutationen und Virusinfektionen in der Schwangerschaft. Allerdings bleibt die Ursache bei einem erheblichen Anteil unklar und es wird eine multi-

faktorielle Ätiologie angenommen. Exogene ätiologische Faktoren sind beispielsweise Arzneimittel mit teratogenen Eigenschaften, wie zum Beispiel Vitamin-A-Derivate (Retinoide) oder mütterliche Stoffwechselerkrankungen, beispielsweise Diabetes mellitus (19).

Risiko für kongenitale Fehlbildungen

Laut Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind **kongenitale Fehlbildungen** strukturelle oder funktionelle Abweichungen des Körpers oder der Organe, die die Lebensfähigkeit beeinträchtigen und meist interventionsbedürftig sind.

Angaben zum Risiko für kongenitale Fehlbildungen und Anomalien können stark differieren und sind u. a. vom Erfassungsmodus und der eingeschlossenen Population abhängig. Während bei passiver Erfassung etwa 3–4 % der Neugeborenen große Fehlbildungen aufweisen, liegen bei aktiver Erfassung bei bis 6–7 % aller Neugeborenen große Fehlbildungen vor. Etwa ein Fünftel davon sind schwer und lebensbedrohlich (22, 23). Der Unterschied beruht darauf, dass bei der aktiven Erfassung speziell ausgebildete Ärztinnen und Ärzte bei klinischen Untersuchungen im standardisierten Vorgehen und geschultem Blick die Fehlbildungen erfassen und kodieren. Bei der passiven Erhebung durch Register werden in der Regel Meldungen zu angeborenen Fehlbildungen aus verschiedenen Kliniken bzw. Praxen zusammengeführt. Dabei können Vorerfahrung der untersuchenden Personen unterschiedlich sein und Meldekriterien abweichen.

Ein etabliertes Register für die Prävalenz angeborener Fehlbildungen ist EUROCAT, das Europäische Netzwerk bevölkerungsbasierter Register für die epidemiologische Überwachung angeborener Anomalien. EUROCAT greift auf die Daten aus 36 Fehlbildungsregistern aus 18 Ländern Europas zurück. Mit 1,7 Millionen Geburten deckt das Netzwerk aus Fehlbildungsregistern ca. 30 % der europäischen Geburtenpopulation ab. Die Prävalenz der kongenitalen großen Fehlbildungen (ohne genetische Anomalien) betrug hier für das Jahr 2022 registerübergreifend 203,95 Fälle pro 10.000 Geburten, bei Mitberücksichtigung der großen Fehlbildungen mit bekannter genetischer Ursache lag die Prävalenz im Jahr 2022 bei 262,32 Fälle pro 10.000 Geburten.

Die Prävalenz von Diabetes mellitus und Übergewicht bzw. Adiposität nimmt in den westlichen Ländern seit Jahren zu. Immer häufiger betroffen sind Frauen im gebärfähigen Alter. Daher stellt sich die Frage nach der Sicherheit von GLP-1-Analoga in dieser Patientengruppe beim Eintreten einer (ungeplanten) Schwangerschaft. 2024 wurden die Ergebnisse von zwei Kohortenstudien veröffentlicht, die die Sicherheit von GLP-1-RA in der Schwangerschaft untersucht haben (9, 20). Die Charakteristika der Studien sind in Tabelle 2 und 3 zusammengefasst.

Unter anderem für die folgenden Substanzen ist eine teratogene Wirkung beim Menschen nachgewiesen: Androgene, Carbamazepin, Cumarinderivate, Cyclophosphamid, Methotrexat, Mycophenolat, Penicillamin, Phenobarbital/Primidon, Phenytoin, Retinoide (Acitretin, Isotretinoin, Tretinoin), Topiramate, Thalidomid, Valproinsäure, Vitamin A (in sehr hohen Dosen) und Zytostatika (allgemein). Zu den wichtigsten Arzneimitteln mit fetotoxischem Potenzial gehören u. a. ACE-Hemmer, Aminoglykoside (systemisch), Amiodaron, AT1-Antagonisten, Azathioprin, Tetracycline und Thyreostatika (21).

- 19 Queißer-Luft A, Spranger J. Fehlbildungen bei Neugeborenen. Dtsch Arztebl 2006; 103(38):A 2464–71.
- 20 Dao K, Shechtman S, Weber-Schoendorfer C, Diav-Citrin O, Murad RH, Berlin M et al. Use of GLP1 receptor agonists in early pregnancy and reproductive safety: a multicentre, observational, prospective cohort study based on the databases of six Teratology Information Services. BMJ Open 2024; 14(4):e083550. doi: 10.1136/bmjopen-2023-083550.
- 21 Dathe K, Schaefer C. Arzneimittelbehandlung der Schwangeren. Deutsches Ärzteblatt international 2019; (116):783–90. doi: 10.3238/arztebl.2019.0873.
- 22 Mainzer Modell. Angeborene Fehlbildungen [Stand: 1.8.2024]. Verfügbar unter: <https://www.unimedizin-mainz.de/mainzer-modell/startseite/informationen-zum-mamo/fehlbildungen.html>.
- 23 Queisser-Luft A, Stolz G, Wiesel A, Schlaefer K, Spranger J. Malformations in newborn: results based on 30,940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990-1998). Arch Gynecol Obstet 2002; 266(3):163–7. doi: 10.1007/s00404-001-0265-4.

Tabelle 2: Charakteristika der Studie von Dao et al. (20)

Studie	Use of GLP1 receptor agonists in early pregnancy and reproductive safety: a multicentre, observational, prospective cohort study based on the databases of six Teratology Information Services (20)
Studiendesign	Prospektive multizentrische Beobachtungsstudie
Fragestellung	Evaluation der potenziellen Risiken einer Exposition gegenüber GLP-1-RA in der frühen Schwangerschaft
Datenbasis	Daten aus sechs Beratungszentren des European Network of Teratology Information Services (aus Deutschland, Israel, Italien, der Schweiz und dem Vereinigten Königreich)
Eingeschlossene Datensätze	168 Frauen, die im ersten Trimester der Schwangerschaft ein GLP-1-RA angewendet haben: Liraglutid (n = 99), Semaglutid (n = 51), Dulaglutid (n = 11) und Exenatid (n = 7)
Vergleichskohorte	Zwei Referenzkohorten: 156 schwangere Frauen mit Diabetes mellitus, die im ersten Trimester der Schwangerschaft mit mindestens einem Antidiabetikum behandelt wurden (außer GLP-1-RA) und 163 schwangere Frauen mit Übergewicht (BMI ≥ 25 kg/m ²) oder Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m ²) ohne T2DM
Zeitraum	2009–2022
Untersuchte Endpunkte	Große Fehlbildungen (major birth defects) ohne genetische oder chromosomale Anomalien und bekannte infektionsbedingte Fehlbildungen; Spontanaborte oder intrauteriner Tod; Schwangerschaftsabbruch Sekundäre Endpunkte: Frühgeburt, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, LGA, SGA
Nachbeobachtungszeit	Follow-up in der Neugeborenen-/Säuglingsperiode
LGA: large for gestational age; SGA: small for gestational age; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus.	

Ergebnisse und Limitationen

Die Exposition gegenüber GLP-1-RA im ersten Trimester war in dieser Kohortenstudie mit prospektiver Datenerhebung (20) nicht mit einem erhöhten Risiko für große Fehlbildungen assoziiert im Vergleich zu T2DM (2,6 % vs. 2,3 %; bereinigte Odds Ratio (OR) 0,98; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,16–5,82) oder Übergewicht/Adipositas (2,6 % vs. 3,9 %; bereinigte OR 0,54; 95 % CI 0,11–2,75). In der Population unter GLP-1-RA betrug die kumulative Inzidenz für Lebendgeburten, Spontanaborte / intrauterinen Tod und Schwangerschaftsabbrüche 59 %, 23 % bzw. 18 %. In der Diabetes-Referenzgruppe betragen die entsprechenden Inzidenzen 69 %, 26 % und 6 %, während sie in der Gruppe Übergewicht/Adipositas bei 63 %, 29 % und 8 % lagen. Ursachenspezifische Risikomodelle (Cox-Regression) ergaben kein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftsverluste in der GLP-1-RA-Gruppe gegenüber der Diabetes-Referenzgruppe und der Referenzgruppe mit Übergewicht/Adipositas.

Es ist zu berücksichtigen, dass diese Kohortenstudie nur eine kleine Anzahl von Frauen einschließen konnte, die sich selbst bei einer Beratungsstelle für Arzneimittelsicherheit (TIS, Teratology Information Service) gemeldet haben bzw. über ihre Ärztinnen und Ärzte gemeldet wurden. Damit handelt es sich möglicherweise um eine positive Selektion von Patientinnen und nicht um eine repräsentative Stichprobe aller Schwangeren, die im ersten Trimenon einem GLP-1-RA exponiert waren. Sozioökonomische Faktoren oder der Bildungsstatus der Patientinnen wurden nicht berichtet, sodass eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Auch wurden nicht die Schwere des Diabetes mellitus oder die Güte der Krankheitskontrolle (HbA_{1c}-Werte) erhoben und berücksichtigt. Es ist bekannt, dass eine schlechte Blutzuckerkontrolle während der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für große Fehlbildungen/Anomalien beim Kind und anderen ungünstigen Schwangerschaftsoutcomes assoziiert ist (24–26). Das stellt eine Limitation dar. Zu beachten ist auch, dass GLP-1-RA nur als Wirkstoffklasse und nicht die substanzspezifische Teratogenität evaluiert wurden (20).

European Network of Teratology Information Services (ENTIS): koordiniert seit 1990 die Aktivitäten und die Zusammenarbeit der verschiedenen Teratology Information Services (TIS) mit dem Ziel, zur Primärprävention von angeborenen Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen durch Informationen zur Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft beizutragen. Die zwei TIS aus Deutschland sind: [Beratungsstelle für Reproduktionstoxikologie](#) (Universitätsklinikum Ulm) und [Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie](#) (Charité, Berlin).

24 Davidson AJF, Park AL, Berger H, Aoyama K, Harel Z, Cohen E et al. Association of Improved Periconception Hemoglobin A_{1c} With Pregnancy Outcomes in Women With Diabetes. *JAMA Netw Open* 2020; 3(12):e2030207. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30207.

25 Arendt LH, Pedersen LH, Pedersen L, Ovesen PG, Henriksen TB, Lindhard MS et al. Glycemic Control in Pregnancies Complicated by Pre-Existing Diabetes Mellitus and Congenital Malformations: A Danish Population-Based Study. *Clin Epidemiol* 2021; 13:615–26. doi: 10.2147/CLEP.S298748.

26 Cea-Soriano L, García-Rodríguez LA, Brodovicz KG, Masso Gonzalez E, Bartels DB, Hernández-Díaz S. Safety of non-insulin glucose-lowering drugs in pregnant women with pre-gestational diabetes: A cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(7):1642–51. doi: 10.1111/dom.13275

Tabelle 3: Charakteristika der Studie von Cesta et al. (9)

Studie	Safety of GLP-1 Receptor Agonists and Other Second-Line Antidiabetics in Early Pregnancy (9)
Studiendesign	Multinationale bevölkerungsbasierte Kohortenstudie
Fragestellung	Risiken der perikonzeptionellen* Anwendung von Antidiabetika (ohne Insulin) für schwere kongenitale Fehlbildungen
Datenbasis	Nordische Registerdaten aus Finnland, Island, Norwegen und Schweden (n = 9693), US MarketScan Database (n = 4778) und Israeli Maccabi Health Services Database (n = 677)**
Eingeschlossene Datensätze	Schwangere Frauen mit T2DM und perikonzeptioneller Anwendung von Sulfonylharnstoffen (n = 1352), DPP-4-Hemmer (n = 687), GLP-1-RA (n = 938) oder SGLT-2-Inhibitoren (n = 335)
Vergleichskohorte	Schwangere Frauen mit T2DM und perikonzeptioneller* Anwendung von Insulin (n = 5078)
Zeitraum	Die Nordischen Register aus Finnland, Island, Norwegen und Schweden (2009–2020), US MarketScan Database (2012–2021) und Israeli Maccabi Health Services Database (2009–2020)
Untersuchte Endpunkte	Diagnosecodes: große kongenitale Fehlbildungen (major congenital malformations), kardiale Fehlbildungen
Nachbeobachtungszeit	Einschluss von Diagnosen, die innerhalb von einem Jahr nach der Geburt (Nordische Register und Israel) bzw. 90 Tagen nach der Geburt (US) gestellt wurden;

* 90 Tage vor der Konzeption und/oder im ersten Trimester.

** 3,5 Mio. Schwangere insgesamt, davon 51.862 Frauen mit DM2 und 15.148 Frauen mit Antidiabetika; etwa 50 % (7770) bekamen nur Metformin und gingen nicht in die Auswertung ein.

T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus.

Ergebnisse und Limitationen

In dieser multinationalen bevölkerungsbasierten Kohortenstudie (9) wurden in der gesamten Studienkohorte (ca. 3,5 Mio Schwangerschaften) 3,76 % der Kinder mit einer großen Fehlbildung geboren. Im Vergleich dazu lag die Prävalenz unter den Säuglingen von Schwangeren mit einem vorbestehendem T2DM (51.862 Frauen) bei 5,28 %. In der Studienpopulation betrug die Prävalenz großer Fehlbildungen bei Kindern, bei denen perikonzeptionell keine mütterliche Therapie mit einem Antidiabetikum bestand, 4,77 %, sowie unter den jeweiligen Medikamenten: Metformin 5,32 %, Sulfonylharnstoffen 9,71 %, DPP-4-Hemmern 6,14 %, GLP-1-Rezeptoragonisten 8,23 % und SGLT-2-Inhibitoren 7,04 %. Unter Insulintherapie betrug sie 7,83 %.

Die Prävalenz kardialer Fehlbildungen war erhöht bei Kindern von Diabetikerinnen: 2,25 % gegenüber 1,31 % in der der gesamten Schwangerschaftskohorte. Die Prävalenz für Herzfehlbildungen war in der Studienkohorte am niedrigsten bei Kindern von Müttern ohne perikonzeptionelle Anwendung eines Antidiabetikums (2,30 %) oder nur mit Metformin (2,04 %) und damit niedriger als unter Insulin (4,20 %), Sulfonylharnstoffen (4,85 %), DPP-4-Hemmern (3,26 %), GLP-1-RA (3,22 %) und SGLT-2-Inhibitoren (3,88 %). Somit zeigte sich unter den restlichen Antidiabetika kein erhöhtes Risiko im Vergleich zu Insulin.

In einer weiteren Analyse, adjustiert für Alter der Mutter, Geburtsjahr und Adipositas (sowie Land für die nordische Kohorte), wurden relative Risiken (aRR) berechnet, wobei eine perikonzeptionelle Exposition gegenüber Insulin als Referenz gewertet wurde. Das aRR für große kongenitale Fehlbildungen nach perikonzeptioneller Exposition gegenüber den jeweiligen Substanzgruppen lag bei Sulfonylharnstoffen bei 1,18 (95 % CI 0,94–1,48), bei DPP-4-Hemmern bei 0,83 (95 % CI 0,64–1,06), bei GLP-1-RA bei 0,95 (95 % CI 0,72–1,26) und bei SGLT-2-Inhibitoren bei 0,98 (95 % CI 0,65–1,46). Ebenso ergaben sich keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für kardiale Fehlbildungen nach entsprechender perikonzeptioneller Exposition gegenüber einem der untersuchten Antidiabetika im Vergleich zu Insulin. Auch unter der Einschränkung der Expositionsdefinition in der Sensitivitäts-

analyse auf die Exposition im ersten Trimester zeigten sich keine erhöhten Risiken unter den untersuchten Antidiabetika im Vergleich zu Insulin: Sulfonylharnstoffe (relatives Risiko (RR) 1,02; 95 % CI 0,79–1,32), DPP-4-Hemmer (RR 0,82; 95 % CI 0,55–1,23), GLP-1-RA (RR 1,03; 95 % CI 0,73–1,47) oder SGLT-2-Hemmer (RR 1,20; 95 % CI 0,69–2,11).

Es ist zu berücksichtigen, dass diese Kohortenstudie nur Patientinnen mit T2DM eingeschlossen hat und nicht Frauen mit Übergewicht und Adipositas ohne Diabetes. Da es sich um eine populationsbasierte Kohortenstudie unter Einbeziehung verschiedener Registerdaten handelt, konnten Verzerrungen durch spezifische Charakteristika und Komorbiditäten der Patientinnen, die die Auswahl des Antidiabetikums steuern, nicht ausgeschlossen werden. So war der Anteil der Frauen mit Übergewicht/Adipositas und mit PCOS in den Gruppen mit Exposition gegenüber GLP-1-RA deutlich höher als bei der Gruppe mit den restlichen Antidiabetika, während ein deutlich höherer Anteil von Frauen mit diabetischen Komplikationen oder lipidsenkender Medikation in den Gruppen mit SGLT-2-Inhibitoren zu finden war. Auch konnten HbA_{1c}-Werte nicht mitanalysiert werden, sodass eine Adjustierung bezüglich der Krankheitskontrolle unmöglich war und eine Verzerrung daher nicht auszuschließen ist. Für zwei Subkohorten (USA und Israel) waren die verfügbaren medianen perikonzeptionellen HbA_{1c}-Werte unter Insulin, SGLT-2-Inhibitoren und DPP-4-Hemmer höher als unter Metformin. Auch dies könnte die Ergebnisse verzerren, da der Schweregrad des T2DM und der Hyperglykämie mit einem erhöhten Risiko für angeborene Fehlbildungen assoziiert ist (4).

Wichtig ist auch, dass die Basis für die Auswertungen Diagnose- und Verordnungsdaten waren. Die Autoren merken daher selbst an, dass eine eingelöste Verordnung für ein Antidiabetikum nicht die tatsächliche Einnahme durch die Schwangere verifiziert. Häufig wurden von denselben Frauen im selben Zeitraum Verordnungen für Insulin oder Metformin eingelöst, daher besteht durchaus die Möglichkeit, dass die untersuchten Antidiabetika gar nicht eingenommen oder angewendet wurden, also die Exposition fraglich sein könnte. Zudem wurden nur Lebendgeburten eingeschlossen, weil keine Informationen zur Häufigkeit von Spontanaborten, Totgeburten oder Schwangerschaftsabbrüchen vorlagen. Auch dies könnte zu einer Verzerrung und Unterschätzung des Risikos beigetragen haben. Zudem wurden keine weiteren relevanten neonatalen Risiken evaluiert.

Trotz der Einbeziehung von Daten aus sechs Ländern blieb die Anzahl der perikonzeptionell exponierten Schwangerschaften, die bestimmten Antidiabetika-Klassen ausgesetzt waren, jeweils gering, sodass die Schätzungen, wie die Autoren selbst anführen, ungenau sein können und die obere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls ein bis zu zweifach erhöhtes Risiko beinhaltet. Zu beachten ist auch, dass nur Klasseneffekte der GLP-1-RA insgesamt und nicht eine substanzspezifische Teratogenität evaluiert wurden.

Was wir jetzt wissen

Zwei aktuelle Kohorten-Studien haben kein erhöhtes Risiko für kongenitale große Fehlbildungen bei Kindern von Frauen ergeben, die in der frühen Schwangerschaft mit GLP-1-RA oder anderen Antidiabetika behandelt wurden. Solche Studien sind wichtig, da eine mögliche Teratogenität dieser Arzneimittel beim Menschen bisher nicht ausreichend evaluiert ist. Die vorliegenden Studien weisen allerdings Limitationen auf und sind daher keine Entwarnung für die Anwendung in der Schwangerschaft. Alle GLP-1-RA und der GIP-/

GLP-1-RA Tirzepatid sind für eine Anwendung in der Schwangerschaft nicht zugelassen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. In präklinischen Studien wurde unter der Behandlung eine Abnahme des neonatalen Wachstums von gesäugten Ratten festgestellt.

Was wir noch nicht wissen

Auch wenn in beiden genannten Studien kein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen gefunden wurde, so reichen diese ersten, beiden Studien aus verschiedenen Gründen nicht aus, um daraus eine „relative Sicherheit“ anzunehmen. Auch sind weitere Endpunkte zu berücksichtigen, wie z. B. erhöhte Risiken für metabolische Erkrankungen oder Wachstumsstörungen bei den Kindern. Derzeit kann ein potenzielles teratogenes Risiko von GLP-1-RA sowie des GIP-/GLP-1-RA Tirzepatid nicht abschließend bewertet werden. Weitere Studien, auch wirkstoffspezifisch, sind dringend erforderlich, da Antidiabetika und insbesondere GLP-1-RA immer häufiger zur Behandlung von Diabetes mellitus und auch vermehrt bei anderen Indikationen (wie z. B. Adipositas) eingesetzt werden. Es ist anzunehmen, dass zukünftig die Anzahl von Frauen mit ungeplanten oder geplanten Schwangerschaften, die mit dieser Wirkstoffgruppe behandelt wird, zunimmt.

Fazit für die Praxis

Metabolische Erkrankungen wie Adipositas und Diabetes mellitus können unter anderem Zyklusstörungen bedingen und den Eisprung und die Nidation stören und somit die Fertilität beeinträchtigen. Eine Gewichtsabnahme hat positive Effekte auf die Reproduktionsfähigkeit und sollte bei Frauen mit Übergewicht/Adipositas und Kinderwunsch immer angestrebt werden. Wenn die Behandlung mit GLP-1-RA oder Tirzepatid erfolgt, sollte nach gegenwärtigem Wissensstand eine sichere Kontrazeption gewährleistet werden. Dies sollte auch bei Frauen erwogen werden, die vor der Anwendung eines GLP-1-Agonisten nicht (mehr) davon ausgegangen sind, auf natürlichem Weg schwanger werden zu können. Diese Arzneimittel sollten vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden (Angaben der Fachinformation zu Wartezeit beachten). Semaglutid und andere GLP-1-RA sowie Tirzepatid sind nicht für die Anwendung in der Schwangerschaft zugelassen. Zwei aktuelle Kohortenstudien haben kein erhöhtes Risiko für kongenitale Anomalien bei Frauen ergeben, die in der frühen Schwangerschaft GLP-1-RA angewendet haben. Diese Daten reichen aber nicht aus, um das teratogene Risiko von GLP-1-RA abschließend zu bewerten, und sollten nicht als Entwarnung eingestuft werden. Bei einer Exposition gegenüber GLP-1-RA im ersten Trimenon sollten Schwangere sich hinsichtlich einer Risikoeinschätzung beraten lassen; dies ist z. B. möglich am [Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie](#) der Charité, die einem Einverständnis auch den Schwangerschaftsverlauf und das -outcome dokumentiert. Dadurch helfen sie, die Datenlage zur Anwendung von GLP-1-RA in der Schwangerschaft zu verbessern.

Embryotox

Das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin ist ein mit öffentlichen Geldern gefördertes Institut. Seit 1988 bietet es unabhängige Informationen zur Verträglichkeit von Arzneimitteln in Schwangerschaft und Stillzeit an. Unter <https://www.embryotox.de/> findet man derzeit Informationen zu etwa 400 Arzneimitteln. Die Angaben beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Daten und gehen über die Informationen den Fachinformationen hinaus. Ärztliches Fachpersonal und Schwangere können sich individuell beraten lassen. Im Rahmen des vom [Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte \(BfArM\)](#) erteilten Pharmakovigilanzauftrags erfolgt die Dokumentation von Schwangerschaftsverläufen (Follow-up) nach Arzneimittelexposition. Dadurch können Schwangere dazu beitragen, die Kenntnisse zu den Risiken und zur Sicherheit von Arzneimitteln in der Schwangerschaft zu verbessern.

Interessenkonflikte

Die Autorinnen und der Autor geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

Dr. med. Ursula Köberle, MPH, Berlin

PD Dr. med. Katarina Dathe, Berlin

Dr. med. Andreas Klinge, Hamburg

Cholesterinsenkung bei Carotisplaques – Wo ist die Evidenz?

Der Deutschlandfunk sendete am 2. Januar 2024 ein Interview mit Herrn Prof. Stephan Baldus zur kardiovaskulären Prävention („Herzinfarkt vorbeugen“, abrufbar unter: <https://www.deutschlandfunk.de/herzinfarkt-vorbeugen-gespraech-mit-stephan-baldus-dlf-0d312aaf-100.html>). Prof. Baldus ist Direktor der Medizinischen Klinik III und des Herzzentrums des Kölner Universitätsklinikums. Im zweiten Teil der Sendung beantwortete er Hörerfragen zu kardiovaskulären Erkrankungen. Unter anderem empfahl Prof. Baldus einem Hörer mit einer geringen, einseitigen Carotisplaque eine „sehr strenge“ Einstellung des Cholesterins (Minute 25:30). Dies entspricht den Empfehlungen der ESC (European Society of Cardiology)-Leitlinie (1). Aus Sicht der ESC gehören Personen mit asymptomatischen, in der Bildgebung festgestellten Carotisplaques zur gleichen Risikokategorie wie Patienten mit klinisch manifesten Erkrankungen, beispielsweise nach einem Myokardinfarkt („very high risk“). Die ESC-Leitlinie empfiehlt für diese Patientengruppe eine LDL-C-Senkung um mindestens 50 % und auf < 70 mg/dl. Eine weitere Therapieintensivierung (LDL-C-Zielwert < 55 mg/dl) soll in Abhängigkeit von dem kardiovaskulären Risiko des Patienten und seinen Komorbiditäten erfolgen. Zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos kann laut ESC-Leitlinie der SMART (Secondary Manifestations of Arterial Disease)-Score herangezogen werden. Im Folgenden soll die Evidenz für eine medikamentöse Cholesterinsenkung bei Patienten mit asymptomatischen Carotisplaques ohne klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung dargestellt werden.

Begriffsklärung: Intima-Media-Dicke, Carotisplaques, Carotisstenose

Die Dicke der inneren Gefäßwandschichten (Intima und Media) nimmt mit steigendem Lebensalter zu. Die **Intima-Media-Dicke** (intima-media-thickness, IMT) der Carotiden kann bei einer Ultraschalluntersuchung im B-Bild ausgemessen werden. In Kohortenstudien lag die IMT bei Menschen unter 65 Jahren überwiegend bei $\leq 0,8$ mm (Frauen) bzw. $\leq 0,9$ mm (Männer) (2). Es existieren derzeit keine allgemein anerkannten geschlechts- und altersspezifischen Normwerte der IMT. Auch die ESC empfiehlt keine Klassifikation des kardiovaskulären Risikos anhand der IMT.

Als **Carotisplaque** wird eine umschriebene atherosklerotische Veränderung der Gefäßwand der Carotisarterie bezeichnet. Das Consensus-Papier der European Stroke Conference von 2012 (3) definiert „Plaque“ als eine fokale Struktur, die entweder mindestens 0,5 mm bzw. um mehr als 50 % der umgebenden IMT in das Gefäßlumen hineinragt oder die eine IMT über 1,5 mm aufweist.

Nicht jede Carotisplaque führt zu einer **Carotisstenose**, d. h. zu einer hämodynamisch relevanten Einengung des Gefäßlumens. Die Diagnose einer Carotisstenose sollte deshalb in der Ultraschalluntersuchung nicht allein anhand des B-Bildes gestellt werden. Als Goldstandard für die Graduierung einer Carotisstenose gilt die Farbduplexsonographie (FKDS), mit der hämodynamische Parameter wie beispielsweise eine lokale Strömungsbeschleunigung gemessen werden können (4).

Einhart, N.

Völzke, E.

Mathes, T.

Literatur

1 Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2021; 42(34): 3227–337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.



Herzinfarkt vorbeugen:
Gespräch mit Stephan Baldus

2 Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146(6):483–94. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009302.

3 Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34(4):290–6. doi: 10.1159/000343145.

4 Arning C, Widder B, Reutern GM von, Stiegler H, Görtler M. Ultraschallkriterien zur Graduierung von Stenosen der A. carotis interna - Revision der DEGUM-Kriterien und Transfer in NASCET-Stenosegraden. *Ultraschall Med* 2010; 31(3):251–7. doi: 10.1055/s-0029-1245336.

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) zu Statinen bei Carotisplaques: Studiendesign und Patientencharakteristika

Im Jahr 2023 erschien ein systematischer Review der Cochrane Collaboration mit dem Titel „Pharmakologische Interventionen bei asymptomatischer Karotisstenose“ (5). Abweichend von dem Titel des Reviews wurde eine weit gefasste Suchstrategie verfolgt, die nicht nur RCT zu Patienten mit Carotisstenose einschloss, sondern auch RCT zu Patienten mit jeglichen atherosklerotischen Veränderungen der Carotiden. Es kann deshalb davon ausgegangen werden, dass der Cochrane-Review alle RCT erfasst hat, die Statine bei Patienten mit Carotisplaques untersuchten.

Erläuterungen zur Methodik: Auswahl relevanter RCT

Der Cochrane-Review identifizierte neun RCT zur medikamentösen Cholesterinsenkung. Sieben RCT verglichen doppelblind Statine mit Placebo, zwei weitere, offen durchgeführte RCT verglichen Statine gegen Diät (6) bzw. Fischöl (7). Auf eine Diskussion der beiden offen durchgeführten RCT wird hier verzichtet, da diese sehr klein und von methodisch geringer Qualität waren (n = 40, (6)) bzw. lediglich als Poster publiziert wurden (7). In einer placebokontrollierten RCT (8) war bei > 50 % der Studienteilnehmer eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung bekannt. Dieser RCT kann deshalb nicht für unsere Fragestellung zu Statinen bei Carotisplaques in der Primärprophylaxe herangezogen werden. Für die Fragestellung des Artikels sind sechs RCT relevant (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die sechs für die Primärprävention relevanten, placebokontrollierten RCT (< 10 % der Studienteilnehmer mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung). Die beiden METEOR-Studien (9, 10) untersuchten ein hochdosiertes Statin (Rosuvastatin 40 mg bzw. 20 mg) über zwei Jahre, die anderen Studien untersuchten niedrig bis moderat dosierte Statine (Fluvastatin 40 mg, Lovastatin 10–40 mg, Pravastatin 40 mg) über drei bis vier Jahre. Mit Ausnahme der Studie METEOR-China (10) wurden alle RCT in Europa oder den USA durchgeführt.

- 5 Clezar CN, Flumignan CD, Cassola N, Nakano LC, Trevisani VF, Flumignan RL. Pharmacological interventions for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 8(8): CD013573. doi: 10.1002/14651858.CD013573.pub2.
- 6 Yamada K, Yoshimura S, Kawasaki M, Enomoto Y, Asano T, Minatoguchi S et al. Effects of atorvastatin on carotid atherosclerotic plaques: a randomized trial for quantitative tissue characterization of carotid atherosclerotic plaques with integrated backscatter ultrasound. *Cerebrovasc Dis* 2009; 28(4):417–24. doi: 10.1159/000235746.
- 7 Zeng X, Zeng Sr X, Li Y, Zeng Y. [P22] Effects of Pravastatin on Carotid Plaques and Preventing Stroke in Patients with Hypercholesterolemia. *Stroke* 2004;257.
- 8 Sawayama Y, Shimizu C, Maeda N, Tatsukawa M, Kinukawa N, Koyanagi S et al. Effects of probucol and pravastatin on common carotid atherosclerosis in patients with asymptomatic hypercholesterolemia. *Fukuoka Atherosclerosis Trial (FAST)*. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(4):610–6. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01783-1.
- 9 Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297(12):1344–53. doi: 10.1001/jama.297.12.1344.
- 10 Zheng H, Li H, Wang Y, Li Z, Hu B, Li X et al. Rosuvastatin Slows Progression of Carotid Intima-Media Thickness: The METEOR-China Randomized Controlled Study. *Stroke* 2022; 53(10):3004–13. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031877.

Tabelle 1: Studiendesign placebokontrollierter RCT zur Statintherapie bei Patienten mit asymptomatischen atherosklerotischen Veränderungen der Carotiden

	ACAPS (11)	CAIUS (12)	KAPS (13)	HYRIM (14)	METEOR (9)	METEOR-China (10)
Dauer	3 Jahre	3 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	2 Jahre	2 Jahre
Population, Intervention (Anzahl Patienten)	460	151	224	283	700	272
Population, Placebo (Anzahl Patienten)	459	154	223	285	281	268
Ort	USA	Italien	Finnland	Norwegen	Europa, USA	China
Intervention	Lovastatin 10–40 mg*	Pravastatin 40 mg	Pravastatin 40 mg	Fluvastatin 40 mg	Rosuvastatin 40 mg	Rosuvastatin 20 mg
Einschlusskriterien bezüglich Carotisplaques	≥ 1 Segment mit IMT ≥ 1,5 mm (ACC/ ACI) bzw. ≥ 1,6 mm (Bifurkation) und < 3,5 mm	≥ 1 Segment mit IMT > 1,3 mm und < 3,5 mm	keine	keine	≥ 1 Segment mit IMT ≥ 1,2 mm und < 3,5 mm	≥ 1 Segment mit IMT ≥ 1,2 mm und < 3,5 mm

* titriert entsprechend einem LDL-C Zielwert von 90–110 mg/dl

Das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten lag bei knapp 60 Jahren. Die Studien KAPS (13) und HYRIM (14) schlossen ausschließlich männliche Patienten ein, in den übrigen RCT war das Geschlechterverhältnis weitgehend ausgewogen. Der durchschnittliche LDL-C-Wert war zu Studienbeginn mit 137 mg/dl am niedrigsten in der Studie METEOR-China (10), in drei RCT lag er zwischen 150 und 160 mg/dl (9, 11, 14) und in zwei RCT zwischen 180 und 190 mg/dl (12, 13). Nur die Studie ACAPS (11) forderte als Einschlusskriterium das Vorhandensein von Carotisplaques entsprechend der heute gängigen Definition, nämlich mindestens eine IMT-Messung $\geq 1,5$ mm. Aufgrund der Baseline-Charakteristika ist anzunehmen, dass die Studie CAIUS (12) überwiegend Patienten mit Carotisplaques einschloss (maximale IMT-Messung zu Studienbeginn im Durchschnitt 1,9 mm). Die übrigen Studien geben nur den Durchschnitt aller IMT-Messungen an. Dieser lag zwischen 1,1 mm in der Studie METEOR-China (10) und 1,7 mm in der Studie KAPS (13). Die Werte sind nicht direkt miteinander vergleichbar, da sich die IMT-Messungen in den verschiedenen Studien unterscheiden, beispielsweise hinsichtlich der Anzahl der Messungen und ihrer genauen Lokalisation. In den Studien KAPS (13) und HYRIM (14) wurden wahrscheinlich überwiegend Patienten mit Carotisplaques untersucht (IMT-Durchschnittswerte von 1,7 mm bzw. 1,6 mm), in den Studien METEOR (9) und METEOR-China (10) war ihr Anteil vermutlich geringer (IMT-Durchschnittswerte von 1,2 mm bzw. 1,1 mm).

Placebokontrollierte RCT zu Statinen bei Carotisplaques: Ergebnisse zu kardiovaskulären Ereignissen

Die vorliegenden RCT waren nicht dafür ausgelegt, kardiovaskuläre Ereignisse zu beurteilen. Es traten nur wenige Myokardinfarkte, Schlaganfälle und Todesfälle auf (siehe Tabelle 2). Alle Studien machten Angaben zum kombinierten Endpunkt „kardiovaskuläre Ereignisse“, definierten diesen jedoch unterschiedlich. Die hohe Fallzahl kardiovaskulärer Ereignisse in der Studie METEOR-China (10) erklärt sich durch die Berücksichtigung von chronischen kardiovaskulären Veränderungen (z. B. koronare Atherosklerose, zerebrale Stenose) und Symptomen (z. B. Angina pectoris).

Tabelle 2: Kardiovaskuläre Ereignisse in placebokontrollierten RCT zur Statintherapie bei Patienten mit asymptomatischen atherosklerotischen Veränderungen der Carotiden

Ereignisse (Statin vs. Placebo)	ACAPS (11)	CAIUS (12)	KAPS (13)	HYRIM (14)	METEOR (9)	METEOR-China (10)
Gesamt mortalität	1 vs. 8	–	3 vs. 4	4 vs. 5	1 vs. 0	–
Myokardinfarkte	5 vs. 9	2 vs. 2	3 vs. 8	–	1 vs. 0	0 vs. 2
Schlaganfälle	0 vs. 5	–	2 vs. 4	–	–	6 vs. 0
kardiovaskuläre Ereignisse*	5 vs. 14	3 vs. 2	11 vs. 17	6 vs. 9	8 vs. 0	15 vs. 12

* entsprechend der Definition der Primärstudien

11 Furberg CD, Adams HP, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation* 1994; 90(4): 1679–87. doi: 10.1161/01.cir.90.4.1679.

12 Mercuri M, Bond MG, Sirtori CR, Veglia F, Crepaldi G, Feruglio FS et al. Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic mediterranean population: the Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study. *The American Journal of Medicine* 1996; 101(6):627–34. doi: 10.1016/s0002-9343(96)00333-6.

13 Salonen R, Nyssönen K, Porkkala E, Rummukainen J, Belder R, Park JS et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995; 92(7):1758–64. doi: 10.1161/01.cir.92.7.1758.

14 Anderssen SA, Hjelstuen AK, Hjermmann I, Bjerkan K, Holme I. Fluvastatin and lifestyle modification for reduction of carotid intima-media thickness and left ventricular mass progression in drug-treated hypertensives. *Atherosclerosis* 2005; 178(2):387–97. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.08.033.

Insgesamt traten in den sechs RCT im Statin-Arm 48 und im Placebo-Arm 54 kardiovaskuläre Ereignisse auf, entsprechend einer Ereignisrate von 2,3 % vs. 3,2 %. Die Metaanalyse (Abbildung 1) zeigt eine Odds Ratio von 0,84. Aufgrund der geringen Ereigniszahl entsprechen sich OR und relatives Risiko (RR) weitgehend. Statine führten somit im Vergleich zu Placebo zu einer **relativen Risikoreduktion (RRR)** für kardiovaskuläre Ereignisse

von etwa 16 %. Dieser Effekt ist geringer als in anderen primärpräventiven Studien: Ein umfassender Review der USPSTF (United States Preventive Services Taskforce) (15) von 2022 ergab eine RRR von 28 % durch Statine bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (22 RCTs, n = 90624). Die Analysen der CTT (Cholesterol Treatment Trialists)-Collaboration haben eine weitgehend konstante RRR durch Statine über verschiedene Patientenpopulationen der Primär- und Sekundärprävention hinweg gezeigt (16). Die niedrigere RRR in den vorliegenden Studien erscheint deshalb am ehesten zufallsbedingt: Die 95 %-Konfidenzintervalle deuten auf starke statistische Unsicherheit hin und schließen auch die 1 (d. h. kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen) mit ein.

15 Chou R, Cantor A, Dana T, Wagner J, Ahmed A, Fu R et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Evidence Synthesis No. 219. AHRQ Publication No. 22-05291-EF-1]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2022.

16 Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753):1670–81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.

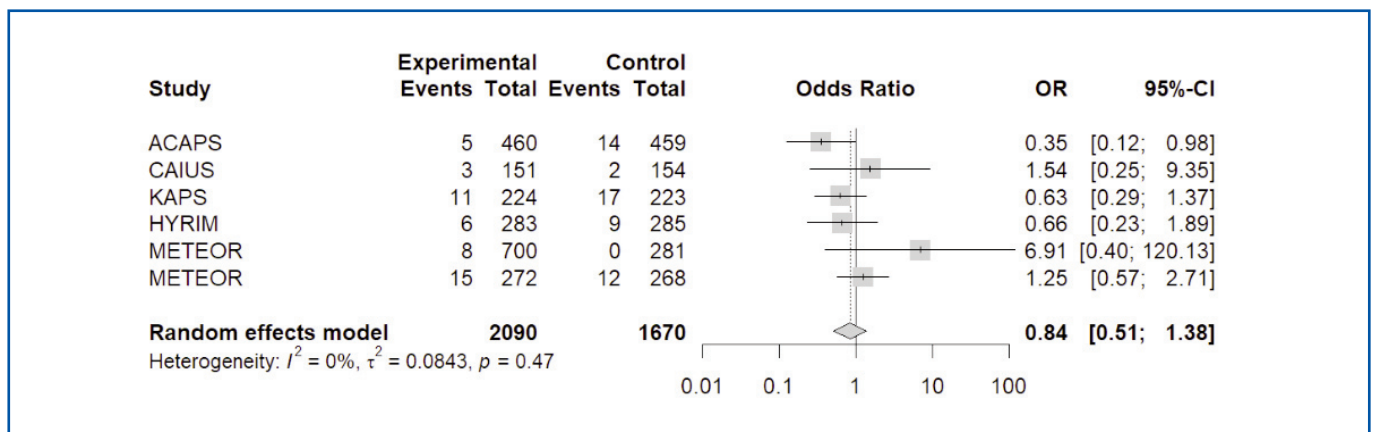


Abbildung 1: Metaanalyse (Generalized linear mixed model) zu kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit asymptomatischen atherosklerotischen Veränderungen der Carotiden

Für die Behandlungsentscheidung ist wichtig, wie stark sich das absolute Risiko eines Patienten durch die Intervention verändert. Das Ausmaß der **absoluten Risikoreduktion (ARR)** wird vom kardiovaskulären Ausgangsrisiko beeinflusst: Je höher das Risiko eines Patienten für ein kardiovaskuläres Ereignis ist, desto größer ist die zu erwartende ARR und damit der Nutzen der Intervention. In Metaanalysen der CTT-Collaboration lag die kardiovaskuläre Ereignisrate in der Kontrollgruppe bei durchschnittlich 1,8 % pro Jahr, wenn keine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung vorlag, und bei 5,6 % pro Jahr, wenn eine KHK bekannt war (16). Als kardiovaskuläre Ereignisse galten in der CTT-Analyse nichttödliche Myokardinfarkte, Schlaganfälle, koronare Revaskularisationen und kardiovaskuläre Todesfälle. Die vorliegenden RCT zu Patienten mit asymptomatischer Atherosklerose der Carotiden zeigten in der Kontrollgruppe eine kardiovaskuläre Ereignisrate von 3,2 % über die Studiendauer von 2–4 Jahren. In diese Ereignisrate flossen – im Unterschied zur CTT-Collaboration – auch chronische kardiovaskuläre Veränderungen und Symptome ein. Eine niedrige kardiovaskuläre Ereignisrate bestand auch dann, wenn ausschließlich Patienten mit Carotisplaques nach heute gängiger Definition eingeschlossen wurden (11). Das kardiovaskuläre Ausgangsrisiko dieser Patientengruppe scheint somit geringer zu sein als das Durchschnittsrisiko in der Primärprävention und es liegt deutlich unter dem kardiovaskulären Risiko von Patienten mit bekannter KHK. Entsprechend ist für Patienten mit Carotisplaques ein deutlich geringerer Nutzen der Statintherapie zu erwarten als für Patienten mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen.

Fazit für die Praxis

Sechs RCT verglichen Statine gegen Placebo bei Patienten mit asymptomatischen atherosklerotischen Veränderungen der Carotiden. Die Studien waren nicht dafür ausgelegt, kardiovaskuläre Ereignisse zu untersuchen. Auffallend ist jedoch, dass in allen Studien die kardiovaskuläre Ereignisrate bereits im Placeboarm gering war (3,2 % über 2–4 Jahre). Dies gilt auch für diejenigen RCT, die ausschließlich oder mehrheitlich Patienten mit Carotisplaques einschlossen. Die vorliegende Evidenz rechtfertigt deshalb nicht, Patienten mit Carotisplaques pauschal als „Hochrisikopatienten“ zu klassifizieren und der Sekundärprävention zuzuordnen. Vielmehr erscheint eine individuelle Risikoeinschätzung angebracht. Geeignete Risiko-Algorithmen für die Primärprävention sind beispielsweise *arriba* (absolute und relative Risikoreduktion: individuelle Beratung in der Allgemeinpraxis) oder *SCORE2* (Systematic Coronary Risk Estimation 2), die klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Alter, Raucherstatus und Lipidwerte einbeziehen. Wird das kardiovaskuläre Risiko auf dieser Grundlage als hoch eingeschätzt, so profitieren die meisten Patienten von moderat dosierten Statinen. In der Primärprävention ist es nicht belegt, dass eine Hochdosistherapie oder eine Titration nach bestimmten LDL-C-Werten einer moderaten Statindosis überlegen ist (weitere Informationen zur Statintherapie in der Primärprävention siehe (17)).

Interessenkonflikte

Die Autorin und die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

17 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Leitfaden: Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse. 1. Auflage, Version 1.0 (März 2023). Berlin: AkdÄ; 2023. Verfügbar unter: <https://www.akdae.de/anzneimitteltherapie/lf/leitfaden-cholesterinsenkung>.



Leitfaden „Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse“

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

Dr. med. Enrico Völzke, Berlin

Prof. Dr. Tim Mathes, Göttingen



Patienteninformation: Statine – Die Blutfette senken, obwohl ich gesund bin?
Hier finden Sie verlässliche, werbefreie und kostenlose Information zur Cholesterinsenkung für Ihre Patientinnen und Patienten, um gemeinsam evidenzbasierte Entscheidungen treffen zu können.

Dieser Artikel wurde am 18. Juli 2024 vorab online veröffentlicht.

Osteoarthritis des Knies: Was tun bei Schmerzen trotz Therapiestandard?

Behandlungsstandard der Osteoarthritis

Die Osteoarthritis des Knies (Gonarthrose) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten ist eine primär degenerative Gelenkerkrankung, die mit Schmerzen, Stabilitäts- und Belastbarkeitsverlust und (selten) Bewegungseinschränkung einhergeht und damit zu einem Funktionsverlust des Gelenks führt. Die Degeneration ist multifaktoriell bedingt und führt über Verlust des Gelenkknorpels zu knöchernen und synovialen Anpassungsreaktionen, in der Folge zur Schädigung der gelenkbildenden Strukturen. Die Erkrankung verläuft in der Regel chronisch progredient mit Entzündungsschüben („aktivierte Arthritis“), die sich sowohl mit Überwärmung und Schwellung des Kniegelenks als auch mit vermehrten Schmerzen klinisch präsentieren können. Nach solchen Schüben ist die Funktion wieder episodisch besser. Dies bedeutet, dass der Schmerz nur einen Teilbefund der Erkrankung darstellt.

Ein leitliniengerechter Behandlungsstandard der Gonarthrose berücksichtigt folgende Therapieaspekte: Patientenberatung und -aufklärung, Bewegungstherapie, physikalische und medikamentöse Therapie (einschließlich intraartikulärer Infiltrationen), orthopädie-technische Unterstützung und operative Behandlung (1).

Patientenberatung und -aufklärung

Wie bei allen Therapiemaßnahmen ist eine Information und Beratung von Patientinnen und Patienten ein wesentlicher Therapieaspekt, um sie zur Beteiligung und Übernahme von Verantwortung zu motivieren (2). Insbesondere das Wissen um den wechselhaften Entzündungsverlauf kann sich positiv auf das Schmerzempfinden auswirken. Ängste und Vermeidungsverhalten gilt es abzubauen, dagegen soll eigenverantwortliche Aktivität mit Förderung der Beinkraft, Ausdauer und Geschicklichkeit gefördert werden.

Bewegungstherapie

Regelmäßiges Kraft-, Ausdauer- und Beweglichkeitstraining führt nachweislich zu einer Besserung von Schmerzen und Funktion bei Gonarthrose (3). Reduktion von Übergewicht verlangsamt den Verlauf einer Arthritis nicht nur durch Lastverminderung, sondern auch metabolisch (4). Ein körperliches Trainingsprogramm mit professioneller wiederholter Anleitung erzielt zum Beispiel eine Verbesserung von Schmerzen, Funktion, Steifigkeit, Lebensqualität und Gesundheitsempfinden (5).

Physikalische Therapie

Kälte- und Wärmetherapie, Elektrotherapie und Ultraschalltherapien spielen im therapeutischen Alltag ebenfalls eine Rolle, obwohl die Wirksamkeit hinsichtlich einer Schmerzreduktion und Funktionsverbesserung bei Gonarthrose nicht ausreichend belegt ist.

Schiltenswolf, M.

Literatur

- 1 Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie. S2k-Leitlinie Gonarthrose. AWMF-Register-Nr. 187-050; Stand: 29.02.2024. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/187-050_S2k_Gonarthrose_2024-06.pdf.
- 2 Sängler S, Lang B, Klemperer D, Thomeczek C, Dierks ML. Manual Patienteninformation. Empfehlungen zur Erstellung evidenzbasierter Patienteninformationen. Schriftenreihe ÄZQ; Berlin 2006. Verfügbar unter: <https://www.aezq.de/medien/pdf/publikationen/schriftenreihe/schriftenreihe25.pdf>.
- 3 Kraus VB, Sprow K, Powell KE, Buchner D, Bloodgood B, Piercy K et al. Effects of Physical Activity in Knee and Hip Osteoarthritis: A Systematic Umbrella Review. *Med Sci Sports Exerc* 2019; 51(6): 1324–39. doi: 10.1249/MSS.0000000000001944.
- 4 Kulkarni K, Karssiens T, Kumar V, Pandit H. Obesity and osteoarthritis. *Maturitas* 2016; 89:22–8. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.04.006.
- 5 Hurley M, Dickson K, Hallett R, Grant R, Hauari H, Walsh N et al. Exercise interventions and patient beliefs for people with hip, knee or hip and knee osteoarthritis: a mixed methods review. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 4(4): CD010842. doi: 10.1002/14651858.CD010842.pub2.

Medikamentöse Therapie

Bezüglich der medikamentösen Therapie sind orale und topische nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR und Coxibe) aufgrund ihrer schmerzlindernden und entzündungshemmenden Wirkung die wichtigste Wirkstoffklassen bei Gonarthrose (6). Das Risiko-Nutzen-Verhältnis, insbesondere bei oraler Therapie mit einem erhöhten Risiko für systemische Nebenwirkungen, ist stets patientenindividuell einzuschätzen. Patientinnen und Patienten mit Arthrose verfügen oft über zusätzliche (z. B. kardiale) Komorbiditäten, auch muss die bestehende Hausmedikation hinsichtlich potenzieller Arzneimittelinteraktionen gründlich überprüft werden. Entzündungshemmende Medikamente sollen nur zeitlich begrenzt (etwa bis zu 14 Tagen) zur Hemmung einer Entzündungsepisode eingesetzt werden. Ein langfristiger Einsatz von Opioiden ist nicht sinnvoll und sollte nur als letzte Therapieoption zur Schmerzlinderung sowie bei nicht operationsfähigen Patientinnen und Patienten erwogen werden (7).

Intraartikuläre Infiltrationen

Intraartikulär applizierte Glukokortikoide kommen bei einer aktivierten Gonarthrose mit starkem Entzündungsschmerz mit Ergussbildung erfolgreich zum Einsatz. Diese haben allerdings bei wiederholter Applikation eine ebenfalls schädigende Wirkung auf den Gelenkknorpel (8). Weiterhin werden Hyaluronsäure-Infiltrationen seit mehreren Jahrzehnten eingesetzt, sind aber hinsichtlich Therapieerfolg sehr patientenindividuell, von erheblichen Placeboeffekten ist auszugehen (9).

Orthopädietechnische Unterstützung

Kniebandagen, Fußranderhöhungen und Sprunggelenksorthesen können durch ihre stabilisierenden, tonuserhöhenden (Bandagen) bzw. biomechanischen, achsenkorrigierenden (Randerhöhung und Sprunggelenksorthesen) Wirkungen ebenfalls zur Schmerzreduktion und Funktionsverbesserung beitragen (10). Gehhilfen dienen ausschließlich der vorübergehenden Entlastung und sind nicht langfristig zu empfehlen.

Akupunktur

Auch Akupunktur kann, zum Beispiel bei unzureichendem Therapieeffekt anderer Maßnahmen, bei Gonarthrose zu einer Schmerzlinderung führen (11). Wie bei Hyaluronsäure ist von Placeboeffekten auszugehen.

Operative Therapie

Arthroskopische Eingriffe spielen keine Rolle und sind im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung nicht abrechnungsfähig. Abhängig vom Stadium der Gonarthrose und dem Leidensdruck der Patientin bzw. des Patienten kann eine Operation, meistens im Sinne eines Kniegelenkersatzes, erwogen werden, wenn durch die konservativen Therapiemaßnahmen keine zufriedenstellende Wiederherstellung der Funktion und Schmerzreduktion erreicht wird. Der Zeitpunkt der Operation muss, in Zusammenschau aller Faktoren, gemeinsam mit der Patientin bzw. dem Patienten erörtert werden (12). Eine Operationsindikation sollte erst bei fortgeschrittener Arthrose Grad III und IV nach Kellgren und Lawrence gestellt werden.

6 Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2004; 329 (7461):324. doi: 10.1136/bmj.38159.639028.7C.

7 Fuggle N, Curtis E, Shaw S, Spooner L, Bruyère O, Ntani G et al. Safety of Opioids in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging* 2019; 36(Suppl 1):129–43. doi: 10.1007/s40266-019-00666-9.

8 Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2):CD005328. doi: 10.1002/14651858.CD005328.

9 Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis - meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2011; 19(6):611–9. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.014.

10 Petersen W, Ellermann E, Rembitzki I V, Semsch H, Liebau C, Best R. Konservative Optionen zur Beeinflussung der Beinachse bei medialer Gonarthrose: Was bringen Einlagen und Orthesen? *OUP* 2015; 12: 620–6. doi: 10.3238/oup.2015.0620–0626.

11 Corbett MS, Rice SJ, Madurasinghe V, Slack R, Fayter DA, Harden M et al. Acupuncture and other physical treatments for the relief of pain due to osteoarthritis of the knee: network meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2013; 21(9):1290–8. doi: 10.1016/j.joca.2013.05.007.

12 Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie. S2k-Leitlinie Indikation Knieendoprothese. AWMF-Register-Nr. 187-004; Stand: April 2023. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/187-004_S3_Indikation_Knieendoprothese_2023-06.pdf.

Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen

In der deutschen Versorgungspraxis wird auf der konservativen Therapieseite ein zu großer Fokus auf die medikamentöse Schmerztherapie sowie weiterer passiver Verfahren gelegt. Hinsichtlich einer medikamentösen Therapie ist eine Langzeitanwendung über mehrere Wochen in der Regel allerdings nicht sinnvoll, da Arzneimittelnebenwirkungen häufiger auftreten. Zahlreiche passive Verfahren (z. B. intraartikuläre Infiltrationen mit Hyaluronsäure oder Plattelet Rich Plasma (PRP), Elektro- und Ultraschalltherapie) haben bezüglich ihrer Wirksamkeit mangelhafte wissenschaftliche Evidenz und können beim Therapeuten aufgrund ihres Selbstkostenaspekts einen finanziellen Fehlanreiz auslösen. Häufig wird auch das Potenzial der aktivierenden Physiotherapie auf Seiten der Therapeuten und Patientinnen und Patienten nicht vollständig ausgenutzt, da die Übungen nicht ausdauernd und konsequent genug durchgeführt werden. Da der Arthroseprozess nicht gestoppt werden kann, bedarf es lebenslanger Adhärenz eigenverantwortlicher bewegungstherapeutischer Maßnahmen. Es ist seit Jahren bekannt, dass in Deutschland im Ländervergleich unverhältnismäßig viele Gelenkersatz-Operationen stattfinden. Eine höhere Inzidenz an Osteoarthritis in der deutschen Bevölkerung ist dagegen nicht belegt, sodass auch hier strukturbedingte finanzielle Fehlanreize im deutschen Gesundheitssystem diskutiert werden können.

Jede Behandlungsentscheidung muss im Einvernehmen mit der Patientin bzw. dem Patienten sowie nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung unter Berücksichtigung des individuellen Patientenwunsches, der Risikobereitschaft und der Behandlungserwartung der Patientin bzw. des Patienten getroffen werden. Die patientenindividuelle Risikokonstellation bzw. Komorbiditäten sind zu überprüfen. Nutzen, Risiken und Nebenwirkungen von Therapien sollen vor diesem Hintergrund erklärt und vor nutzlosen, überflüssigen und schädlichen Maßnahmen abgeraten werden. Solange keine Operationsindikation besteht, bedarf es motivierender Beziehungsgestaltung zwischen Arzt und Patientinnen und Patienten.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Prof. Dr. med. Marcus Schiltewolf, Heidelberg
marcus.schiltewolf@med.uni-heidelberg.de

Acne vulgaris bei Jugendlichen und Erwachsenen

Acne vulgaris

Etwa 85 % der Individuen im Alter von 12 bis 24 Jahren sind zeitweilig von der Akne vulgaris betroffen (1;2). Es wird unterschieden zwischen einer *physiologischen* und einer *klinischen* Akne. *Physiologische* Akne tritt bei ca. 40 % der Jugendlichen auf und geht nur mit wenigen Komedonen und entzündlichen Effloreszenzen einher. Sie wird in der Regel durch nicht verschreibungspflichtige Präparate behandelt und zeigt nur einen relativ kurzen Verlauf (3). Die *klinische* Akne, die die anderen 60 % ausmacht, bedarf hingegen der ärztlichen Beratung und Behandlung. Zur Pathologie, Verlauf, Diagnostik und Klinik wird auf die Referenzen (1-4) verwiesen. Eine Rolle bei der Entstehung spielen vor allem gesteigerte Seborrhö und folliculäre Hyperkeratose, daneben eine Dysbiose des Hautmikrobioms und seboglanduläre Entzündungsprozesse. Weiterhin können endogene Faktoren wie z. B. eine hormonelle Dysregulation und exogene Faktoren wie z. B. Ernährung, mechanische Irritation und kosmetische Externa aggravierend wirken und die Ausprägung des Krankheitsbildes beeinflussen (3).

Therapie

Bei der Therapie ist grundsätzlich zu unterscheiden: (a) die akute Interventions- und (b) die Erhaltungstherapie mit topischen und systemisch wirksamen Arzneimitteln bzw. ihre Kombinationen (siehe Abbildung 1).

Schnuch, A.

Dicheva-Radev, S.

Literatur

- 1 Eichenfield DZ, Sprague J, Eichenfield LF. Management of Acne Vulgaris: A Review. *JAMA* 2021; 326(20):2055–67. doi: 10.1001/jama.2021.17633.
- 2 Reynolds RV et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2024; S0190-9622(23)03389-3.
- 3 Karoglan A, Gollnick HPM. Akne. *Hautarzt* 2021; 72(9):815–27. doi: 10.1007/s00105-021-04856-8.
- 4 Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokoš Z, Degitz K, Dressler C et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30(8):1261–8. doi: 10.1111/jdv.13776.

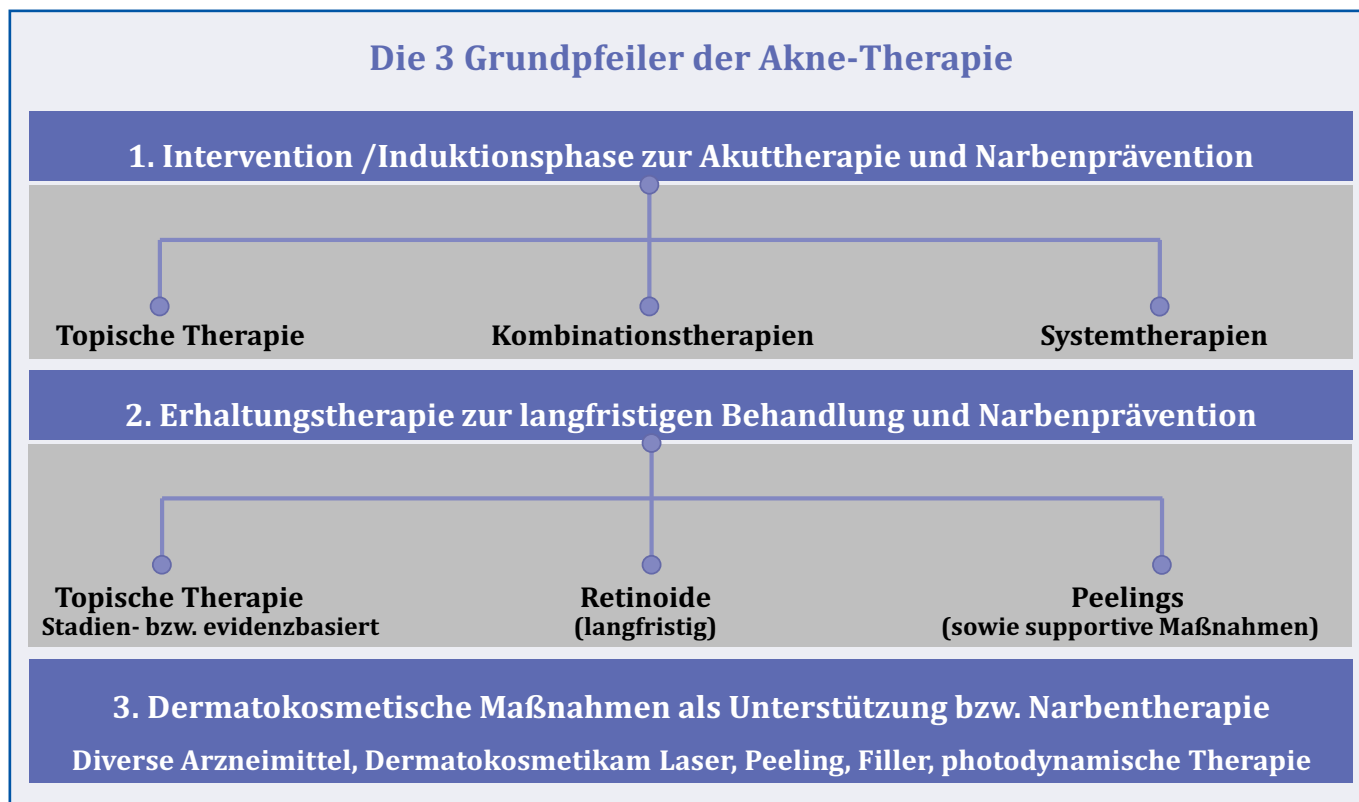


Abbildung 1: Grundpfeiler der Akne-Therapie (modifiziert nach (3))

Die Intervention richtet sich nach der Art und der Schwere des Befundes. Als Kriterien angewendet werden: Schweregrad, Anzahl und Art der Läsionen, Ort des Befalls, Vernarbung, familiäre Belastung, Geschwindigkeit des Auftretens, psychischer und psychosozialer Einfluss. Hierbei wird zumeist eine Auswahl getroffen. Bei einer moderaten Akne unter oralem Tetracyclin (z. B. Doxycyclin) plus topischem Benzoylperoxid tritt in etwa 50 % der Fälle Besserung nach drei Monaten ein. Bei mildereren Verläufen mit topischer Therapie ist auch ein schnelleres Ansprechen möglich, schwere klinische Verläufe brauchen entsprechend länger (3). Mögliche, nicht validierte Therapiealgorithmen sind in Abbildung 2 modifiziert nach (1) dargestellt.

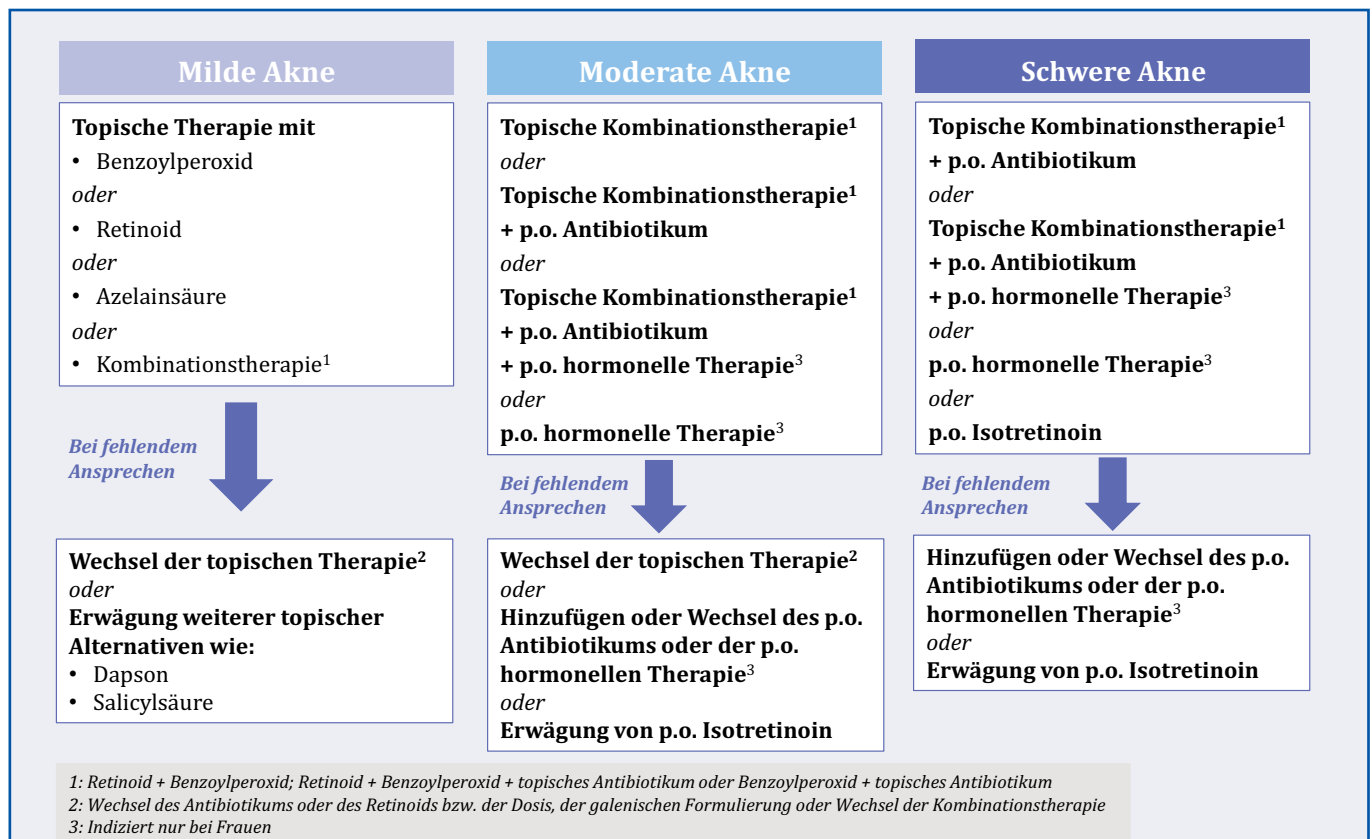


Abbildung 2: Therapiealgorithmen der Akne (modifiziert nach (1))

Topische Therapien

Die meistgenutzten Externa in der Aknetherapie sind Benzoylperoxid (BPO), Retinoide (All-trans-Retinsäure, 13-cis-Retinsäure, Adapalen, Tazaroten (derzeit in Deutschland nicht verfügbar), Trifaroten), salicylsäurehaltige Präparate, Antibiotika (Clindamycin, Erythromycin), Azelainsäure (antikomedogen als auch antiinflammatorisch wirksam; auch in Kombination mit oralem Minocyclin oder oralem Isotretinoin) und topische Kombinationspräparate, die insbesondere bei der Acne papulopustulosa eingesetzt werden, zum Beispiel mit der Kombination zweier Wirkstoffe (z. B. Clindamycin/BPO; Adapalen/BPO) (3). In Tabelle 1 sind die Wirksamkeitsprofile der topischen Aknetherapeutika dargestellt.

Tabelle 1: Wirksamkeitsprofile topischer Aknetherapeutika auf den Komedo (modifiziert nach (3))

Wirkstoff	Komedolytisch	Antikomedogen
Adapalen	++	++
Azelainsäure	(+)	+
Benzoylperoxid	+	?
Clindamycin	?	+
Isotretinoin*	++	++
Salicylsäure	+	(+)
Tretinoin	++	++
Trifaroten	++	++

*topisch und systemisch
 ++ stark; + moderat; (+) schwach

Systemische Therapien

Systemische Therapien sind indiziert bei unbefriedigendem Erfolg der topischen Therapien (siehe Abbildung 2). Es handelt sich dabei um Antibiotika, die neben der antibiotischen Wirkung auch entzündungshemmende Effekte aufweisen (sogenannter paraantibiotischer Effekt), und systemisch wirksame Retinoide (vor allem Isotretinoin). Wegen der Gefahr der Resistenzentwicklung sollte der Einsatz von Antibiotika die Dauer von zwölf Wochen nicht überschreiten. Wegen der teratogenen Wirkung der Retinoide unterliegt ihr Einsatz bei Frauen im gebärfähigen Alter einem strengen Überwachungsregime (siehe Kasten), wenn sich Arzt und Patientin auf ihren Einsatz verständigen. Hierbei ist auf einen ausreichenden, mindestens doppelt greifenden Verhütungsschutz zu achten sowie auf eine mindestens einmonatige Verhütung nach Absetzen (3). Vorgeschaltet sein sollte eine gut wirksame, antiandrogene Therapie mit hormonellen Kontrazeptiva, deren Wirkung allerdings erst mit Verzögerung eintritt (1;5), die allerdings nur eingesetzt werden sollten, wenn gleichzeitig die Kontrazeption gewünscht wird, da deren Einsatz die Gefahr von Herz/Kreislauf-Komplikationen mit sich bringt. Bei alleiniger Therapie der Akne würde sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis verschieben (Risiko: vor allem kardiovaskuläre Ereignisse wie venöse Thromboembolien (2)). In Tabelle 2 sind die Empfehlungen der Europäischen S3-Leitlinie zur Behandlung von Akne zusammengefasst (4).

Die US-amerikanischen Empfehlungen „The American Academy of Dermatology’s 2016 guidelines for the management of acne vulgaris“ wurden 2024 überarbeitet und mit einem systematischen Review ergänzt, aus dem 18 evidenzbasierte Empfehlungen und fünf Gute-Praxis-Aussagen (Good Practice Statements) abgeleitet wurden (2). Starke Empfehlungen werden dabei ausgesprochen für topisches Benzoylperoxid, Retinoide und/oder Antibiotika und ihre Fixkombinationen sowie für systemische Gabe von Doxycyclin (p.o.). Systemisches Isotretinoin (p.o.) wird empfohlen bei schwerer Akne, bei Akne, die psychosoziale Belastung oder Narbenbildung verursacht, oder bei Akne, bei der die Standardbehandlung mit oraler oder topischer Therapie versagt hat. Bedingte Empfehlungen werden ausgesprochen für die Anwendung von topischem Clascoterol, Salicylsäure, Azelainsäure, oralem Minocyclin, Sarecyclin, kombinierten oralen Kontrazeptiva und Spironolacton.

Als gute klinische Praxis gelten die Anwendung von topischen Therapien, die mehrere Wirkmechanismen kombinieren, die Begrenzung der Verwendung systemischer Antibiotika, die Kombination von systemischen Antibiotika mit Benzoylperoxid und anderen topischen Therapien und adjuvante intraläsionale Kortikosteroid-Injektionen (2) (siehe Tabelle 3).

5 Gebauer K. Acne in adolescents. Aust Fam Physician 2017; 46(12):892–5.

Retinoide und Schwangerschaftsverhütungsprogramm

Isotretinoin gehört zu den Retinoiden, die bei oraler Anwendung in der Schwangerschaft schwere Geburtsdefekte verursachen können. Diese Arzneimittel sind daher bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, dass alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms eingehalten werden: konsequente Einhaltung einer sicheren Kontrazeption, Durchführung monatlicher Kontrolluntersuchungen einschließlich Schwangerschaftstests, Verschreibungs- und Abgabebeschränkungen.

Der verschreibende Arzt muss sicherstellen, dass:

- die Patientin die Voraussetzungen für das Schwangerschaftsverhütungsprogramm erfüllt, einschließlich eines Nachweises, dass sie über ein angemessenes Verständnis verfügt.
- die Patientin bestätigt, dass sie die vorgegebenen Voraussetzungen erfüllt.
- die Patientin versteht, dass sie mindestens einen Monat vor Beginn der Behandlung durchgängig und korrekt eine sehr zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung (d. h. eine nutzerunabhängige Methode) oder zwei sich ergänzende nutzerabhängige Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden muss und dass sie die zuverlässige Empfängnisverhütung während der gesamten Behandlungsdauer und für mindestens einen Monat nach Behandlungsende weiterführen muss.
- Schwangerschaftstests mit negativem Resultat vor und während der Behandlung sowie einen Monat nach dem Therapieende vorliegen.

Die Daten und Ergebnisse der Schwangerschaftstests müssen dokumentiert werden.

Falls bei einer mit Isotretinoin behandelten Frau eine Schwangerschaft eintritt, muss die Behandlung sofort abgebrochen und die Patientin zur Abklärung und Beratung an einen im Bereich der Teratologie spezialisierten oder erfahrenen Arzt überwiesen werden. Falls eine Schwangerschaft nach Behandlungsende eintritt, bleibt ein Risiko ernsthafter und schwerwiegender Missbildungen des Fötus bestehen.

Um verschreibende Ärzte und Patienten bei der Vermeidung einer fetalen Exposition gegenüber Retinoiden zu unterstützen, sind Schulungsmaterialien verfügbar, welche die Warnungen zur Teratogenität bekräftigen, Hinweise zur Empfängnisverhütung vor dem Behandlungsbeginn geben und Aufklärung über Notwendigkeit von Schwangerschaftstests liefern.

Schulungsmaterial zu Isotretinoin

https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/a-f/acitretin-alitretinoin-isotretinoin-aerzte-harm.pdf?__blob=publicationFile

Rote-Hand-Brief zu Retinoiden

Retinoide – Acitretin, Adapalen, Alitretinoin, Bexaroten, Isotretinoin, Tazaroten und Tretinoin – Aktualisierungen zu Teratogenität und neuropsychiatrischen Erkrankungen:

https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2019/20190904.pdf

Rechtliche Rahmenbedingungen

Nach § 3b Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV) darf die Höchstmenge der Verschreibungen von oral anzuwendenden Arzneimitteln mit Isotretinoin für Frauen im gebärfähigen Alter je Verschreibung den Bedarf für 30 Tage nicht übersteigen. Solche Verschreibungen (auch in elektronischer Form) sind lediglich bis zu sechs Tage nach dem Datum ihrer Ausfertigung gültig.

Tabelle 2: Therapieempfehlungen¹ der Europäischen S3-Leitlinie zur Behandlung von Akne (modifiziert nach (4))

Stärke der Empfehlung	Komedonenakne ³	Milde bis moderate papulopustulöse Akne	Schwere papulopustuläre / moderate noduläre Akne	Schwere noduläre Akne / Acne conglobata ^{1,3}
Hoher Empfehlungsgrad	–	Adapalen + BPO (FK) <i>oder</i> BPO + Clindamycin (FK) ⁵	Isotretinoin	Isotretinoin
Mittlerer Empfehlungsgrad	topische Retinoide ⁴	Azelainsäure <i>oder</i> BPO <i>oder</i> topische Retinoide ⁴ <i>oder</i> topisches Clindamycin ⁵ + Tretinoin (FK) ⁶ <i>oder</i> systemische Antibiotika ^{5,7,8} + Adapalen ⁹	systemische Antibiotika ^{5,8} + Adapalen ⁹ <i>oder</i> systemische Antibiotika ^{5,8} + Azelainsäure ¹⁰ <i>oder</i> systemische Antibiotika ^{5,8} + Adapalen + BPO (FK)	systemische Antibiotika ^{5,8} + Azelainsäure ¹⁰ <i>oder</i> systemische Antibiotika ^{5,8} + Adapalen + BPO (FK)
Niedriger Empfehlungsgrad	Azelainsäure <i>oder</i> BPO	Blaulich <i>oder</i> Zink per os <i>oder</i> systemische Antibiotika ^{5,7,8} + Azelainsäure ¹⁰ <i>oder</i> systemische Antibiotika ^{5,7,8} + Adapalen + BPO (FK) ¹¹ <i>oder</i> systemische Antibiotika ^{5,7,8} + BPO ¹² <i>oder</i> topisches Erythromycin ⁵ + Isotretinoin (FK) <i>oder</i> topisches Erythromycin ⁵ + Tretinoin (FK)	systemische Antibiotika ^{5,8} + BPO ¹²	systemische Antibiotika ^{5,8} + Adapalen ^{9,11} <i>oder</i> systemische Antibiotika ^{5,8} + BPO ¹¹
Alternativen für Frauen ²	–	–	Antandrogene hormonelle Therapie + systemische Antibiotika ^{5,8} + topische Therapie (ohne Antibiotika) <i>oder</i> Antandrogene hormonelle Therapie + topische Therapie (ohne Antibiotika)	

¹ Einschränkungen, die den Einsatz einer Behandlung mit einer niedrigeren Empfehlungsstärke als Erstlinientherapie erforderlich machen, sind möglich: z. B. finanzielle Ressourcen/Erstattungseinschränkungen, rechtliche Einschränkungen, Verfügbarkeit der Arzneimittel, zugelassene Indikationen.

² Niedriger Empfehlungsgrad.

³ Höhere Präferenz für Adapalen im Vergleich zu Isotretinoin/Tretinoin

⁴ Empfehlung für Komedonenakne wurde nur mit 60 % Zustimmung aufgenommen.

⁵ Bei der Verordnung von Antibiotika sollte an die Resistenzentwicklung gedacht werden.

⁶ Clindamycin/Tretinoin zeigt eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit wie BPO/Clindamycin; die Herabstufung auf eine mittlere Empfehlungsstärke erfolgte aufgrund allgemeiner Bedenken in Bezug auf die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen.

⁷ Im Falle einer weiter verbreiteten Erkrankung/eines mäßigen Schweregrads kann eine systemische Behandlung eingeleitet werden.

⁸ Doxycyclin und Lymecyclin begrenzt auf einen Behandlungszeitraum von 3 Monaten.

⁹ Studien liegen nur zu systemischen Antibiotika + Adapalen vor; topisches Isotretinoin und Tretinoin können auf der Grundlage von Expertenmeinungen für eine Kombinationsbehandlung in Betracht gezogen werden.

¹⁰ Indirekte Evidenz aus der Behandlung von knotiger und konglobater Akne und Expertenmeinungen.

¹¹ Indirekte Evidenz aus der Behandlung schwerer papulopustulöser Akne.

¹² Indirekte Evidenz aus einer Studie, die auch Chlorhexidin einschließt, Empfehlung zusätzlich auf Basis von Expertenmeinungen.

¹³ Eine systemische Behandlung mit Kortikosteroiden kann erwogen werden.

BPO: Benzoylperoxid; FK: Fixkombination.

Tabelle 3: Gute klinische Praxis: Good Practice Statements (modifiziert nach (2))

Arzneimittelgruppe	Good Practice Statement
Topische Arzneimittel	Bei der Behandlung von Akne mit topischen Arzneimitteln wird eine multimodale Therapie empfohlen, die Arzneimittel mit mehreren verschiedenen Wirkmechanismen beinhaltet.
Systemische Antibiotika	Es wird empfohlen, den Einsatz von systemischen Antibiotika zu begrenzen, um die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen und anderen mit Antibiotika assoziierten Komplikationen zu reduzieren. Es wird empfohlen, systemische Antibiotika gleichzeitig mit Benzoylperoxid und anderen topischen Therapie einzusetzen.
Hormonelle Therapie	Bei Patienten mit größeren Aknepapeln oder -knötchen werden intraläsionale Kortikosteroid-Injektionen als adjuvante Therapie empfohlen. Bemerkung: Intraläsionale Kortikosteroid-Injektionen sollten bei Patienten, bei denen das Risiko einer Aknenarbenbildung besteht, und/oder zur raschen Besserung von Entzündungen und Schmerzen mit Bedacht eingesetzt werden. Die Verwendung einer geringeren Kortikosteroidkonzentration und -menge kann das Risiko lokaler Kortikosteroid-Nebenwirkungen minimieren.
Isotretinoin	Bei Patienten mit schwerer Akne oder bei Patienten, bei denen die Standardbehandlung mit oralen oder topischen Arzneimitteln versagt haben, wird Isotretinoin empfohlen. Bemerkung: Aknepatienten mit psychosozialer Belastung oder Narbenbildung sollten als Patienten mit schwerer Akne betrachtet werden, die für Isotretinoin infrage kommen. Bei Patienten, die sich einer Behandlung mit Isotretinoin unterziehen, sollte eine Überwachung der Leberenzyme und Lipide in Betracht gezogen werden, aber eine Überwachung des kompletten Blutbildes ist bei gesunden Patienten nicht erforderlich. In bevölkerungsbezogenen Studien wurde kein erhöhtes Risiko für neuropsychiatrische Erkrankungen oder entzündliche Darmerkrankungen bei Akne-Patienten festgestellt, die mit Isotretinoin behandelt werden. Für Personen im gebärfähigen Alter ist eine Schwangerschaftsverhütung obligatorisch.

Ausblick

Sarecyclin

Sarecyclin (Seysara™) ist ein einmal täglich oral einzunehmendes Arzneimittel der Tetracyclin-Klasse. Es wurde bereits 2018 in den USA für die Behandlung von entzündlichen Läsionen der nicht knotigen mittelschweren bis schweren Akne vulgaris bei Patienten im Alter von ≥ 9 Jahren zugelassen. Sarecyclin ist ein Ribosomenprotein-Inhibitor, der in vitro eine starke Wirksamkeit gegen *P. acnes* und andere grampositive Bakterien sowie entzündungshemmende Wirkungen gezeigt hat. Der genaue Wirkmechanismus von Sarecyclin bei der Behandlung von Akne vulgaris ist derzeit noch unbekannt (6;7).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sarecyclin (1,5 mg/kg Körpergewicht, einmal täglich) wurden in zwei zwölfwöchigen multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studien untersucht (SC1401, NCT02320149 und SC1402, NCT02322866), die insgesamt 2002 Probanden im Alter von neun Jahren und älter einschlossen. Im Vergleich zu Placebo zeigten sich statistisch signifikante Vorteile bezüglich der co-primären Wirksamkeitseindpunkte: die Verbesserung der globalen Bewertung des Hautbildes durch den Prüfer im Vergleich zum Ausgangswert und der absolute Rückgang der Anzahl entzündlicher Läsionen gegenüber dem Ausgangswert (8). Patienten, die beide Studien abgeschlossen haben ($n = 483$), wurden in eine offene Langzeitstudie (NCT02413346) zur Evaluation der Sicherheit von Sarecyclin aufgenommen (6). Sarecyclin zeigte eine gute Verträglichkeit in den Studien. Die Inzidenz von Nebenwirkungen (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE) war unter Sarecyclin und Placebo vergleichbar und lag bei etwa 25–30 %. Die häufigsten TEAE (bei ≥ 2 % der Patienten in beiden Gruppen) waren Übelkeit (4,6 % Sarecyclin, 2,5 % Placebo), Nasopharyngitis (3,1 % und 1,7 %), Kopfschmerzen (2,7 % in beiden Gruppen) und Erbrechen (2,1 % und 1,4 %) in der Studie SC1401, und Nasopharyngitis (2,5 % Sarecyclin und 2,9 % Placebo) und Kopfschmerzen (2,9 % und 4,9 %) in der Studie SC1402. Vulvovaginale Candidose und vulvo-

6 Deeks ED. Sarecycline: First Global Approval. *Drugs*. 2019 Feb;79(3):325–9. doi: 10.1007/s40265-019-1053-4.

7 FDA: Seysara®: Highlights of prescribing information. Stand: März 2023. Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/209521s015s016lbl.pdf.

8 Moore A, Green LJ; Bruce S, Sadick N, Tschen E, Werschler P et al. Once-Daily Oral Sarecycline 1.5 mg/kg/day is Effective for Moderate to Severe Acne Vulgaris: Results from Two Identically Designed, Phase 3, Randomized, Double-Blind Clinical Trials. *J Drugs Dermatol*. 2018 Sep 1;17(9):987–996.

vaginale Mykosen traten nur unter Sarecyclin auf: 1,1 % bzw. 0,7 % in SC1401 und 0,3 % bzw. 1,0 % in SC1402.

Die US-Leitlinie empfiehlt Sarecyclin nur bedingt für die Behandlung von Akne auf der Grundlage der drei Studien mit hoher Ergebnissicherheit und auf der Grundlage von Diskussionen in der Arbeitsgruppe über den Zugang zur Behandlung und die Kosten. Sarecyclin wurde als sicher und gut verträglich eingestuft, mit geringer Inzidenz von gastrointestinalen Nebenwirkungen sowie Photosensibilität und Candida-Infektionen als Nebenwirkungen. Trotz des positiven Risiko-Nutzen-Verhältnisses wurde nur eine bedingte Empfehlung ausgesprochen aufgrund von Bedenken über die derzeit hohen Kosten der Behandlung, die den ungehinderten Zugang zur Aknebehandlung beeinträchtigen könnten. Die Kosten liegen derzeit bei 1120 USD pro 30-Tabletten-Packung (9). In Deutschland und in der EU ist Sarecyclin derzeit nicht verfügbar.

Clascoterone

Das topisch einzusetzende Clascoterone ist ein neuartiger Androgenrezeptor-Inhibitor, der aknegenetische Signalwege und die Talgproduktion hemmt und Entzündungsmediatoren reduzieren soll. Da er schnell in eine inaktive Form metabolisiert wird, dürfte die systemische Aktivität nach topischer Anwendung gering sein (10).

In zwei randomisierten, doppelblinden, klinischen Phase-III-Studien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Clascoteronecreme 1 % im Vergleich zu einer wirkstofffreien Creme untersucht. Eingeschlossen wurden 1440 Männer und nicht schwangere Frauen im Alter von über neun Jahren mit mittelschwerer oder schwerer Akne, bei denen 30 bis 75 entzündliche Läsionen und 30 bis 100 nicht entzündliche Läsionen vorlagen. Die Behandlung erfolgte über zwölf Wochen zweimal täglich. Primäre Endpunkte waren der Anteil der Patienten mit einer Reduktion von mindestens zwei Punkten und ein Wert von 0 (klar) oder 1 (fast klar) in der globalen Einschätzung des Prüfers (Investigator's Global assessment, IGA) und die Reduktion der nicht entzündlichen und entzündlichen Läsionen in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert (11).

In Woche 12 betragen die Erfolgsraten in beiden Studien unter Clascoterone 18,4 % (Punktschätzung 2,3; 95 % Konfidenzintervall [CI] 1,4–3,8; $p < 0,001$) und 20,3 % (Punktschätzung 3,7; 95 % CI 2,2–6,3; $p < 0,001$) gegenüber 9,0 % bzw. 6,5 % unter der Behandlung mit wirkstofffreier Creme. Die Behandlung mit einprozentiger Clascoteronecreme führte in beiden Studien zu einer statistisch signifikanten Verringerung sowohl der nichtentzündlichen Läsionen als auch der entzündlichen Läsionen im Vergleich zur Behandlung mit wirkstofffreier Creme. Die meisten in beiden Studien aufgetretenen unerwünschten Ereignisse waren nicht schwerwiegend. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse in den Studien waren Nasopharyngitis, Kopfschmerzen und oropharyngeale Schmerzen. Häufige unerwünschte Ereignisse unter Clascoterone, die als therapiebedingt eingestuft wurden, waren Schmerzen, Trockenheit, Erytheme, Hypertrichose und Hypersensitivität an der Applikationsstelle, Akne, Kontaktdermatitis, oropharyngeale Schmerzen (ursächlich nicht näher erklärt), Augenirritationen, Kopfschmerzen, Änderung der Haarfarbe und Peritonsillarabszess. 17 Patienten brachen die Studien vorzeitig ab, 12 unter der wirkstofffreien Creme und 5 unter Clascoterone aufgrund von nicht schweren Nebenwirkungen: Überempfindlichkeit an der

9 Drugs.com. Drug Price Information [Stand: 26.8.2024]. Vverfügbar unter: <https://www.drugs.com/price-guide>.

10 Gerste RD. Acne vulgaris: Neuartiger topischer Androgenrezeptor-Hemmer reduziert Akne-Läsionen deutlich. Dtsch Arztebl 2020; 117(35-36): A-1622 / B-1387.

11 Hebert A, Thiboutot D, Stein Gold L, Cartwright M, Gerloni M, Fragasso E, Mazzetti A. Efficacy and Safety of Topical Clascoterone Cream, 1%, for Treatment in Patients With Facial Acne: Two Phase 3 Randomized Clinical Trials. JAMA Dermatol. 2020 Jun 1;156(6):621–30. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0465.

Applikationsstelle, oropharyngeale Schmerzen, Talgdrüsenhyperplasie, akute Kontaktdermatitis im Gesicht und entpigmentierte Haare auf der Nase (jeweils n = 1). Die Clascoteron-Creme wurde 2020 in den USA zu Behandlung von Acne vulgaris bei Personen ab zwölf Jahren zugelassen (12). Als mögliche Nebenwirkungen sind vor allem lokale Reaktionen an der Applikationsstelle aufgeführt, aber auch Hyperkaliämie, polyzystische Ovarien und Amenorrhoe, wobei die letzten allerdings wohl eher als Ursache der Akne, denn als Nebenwirkung der topischen Therapie betrachtet werden könnten. In der EU soll eine Zulassung beantragt worden sein (13), mit der Vermarktung in Deutschland wird erst im Jahr 2025 gerechnet (14).

Die US-Leitlinie empfiehlt Clascoteron nur bedingt für die Behandlung von Akne. Die Empfehlung basiert auf den Ergebnissen der Zulassungsstudien und auf den Diskussionen der Arbeitsgruppe über den Zugang zur Behandlung und die Kosten. Auch hier bestehen Bedenken wegen der derzeit hohen Kosten der Clascoteron-Behandlung, die den ungehinderten Zugang zur Aknebehandlung beeinträchtigen könnten. Die 60-g-Packung kostet derzeit etwa 642 USD (9).

Interessenkonflikte

Der Autor und die Autorin geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

12 FDA: Winlevi®: Highlights of prescribing information. Stand: August 2020. Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213433s000lbl.pdf.

13 Pharmiweb.com. Cosmo announces submission of Winlevi® to the European Medicines Agency (EMA). Richmond, 10.10.2023. Verfügbar unter: <https://www.pharmiweb.com/press-release/2023-10-10/cosmo-announces-submission-of-winlevi-to-the-european-medicines-agency-ema>.

14 Cosmo Pharmaceuticals N.V. Cosmo and Infectopharm Announce Signing of License and Distribution Agreement for Winlevi® in Germany, Italy and Austria. Dublin, 4.10.2022. Verfügbar unter: <https://www.cosmopharma.com/news/cosmo-and-infectopharm-announce-signing-of-license-and-distribution-agreement-for-winlevi-in-germany-italy-and-austria>.

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

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

Therapie der chronischen Hepatitis D

Die Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion ist eine virale Hepatitis, die als Koinfektion bei Hepatitis B auftritt. Sie hat den schwerwiegendsten Verlauf unter den chronischen Virushepatitiden und ist mit einem hohen Risiko für spätere Leberzirrhose und Leberkrebs assoziiert (1). Bulevirtid wurde bereits 2020 als Orphan Drug zur Therapie der Hepatitis D in der EU zugelassen (2). Die initiale Zulassung war eine bedingte Zulassung („conditional marketing approval“), da nur sehr wenige Daten vorlagen. 2023 wurde diese Zulassung in eine reguläre Zulassung überführt, nachdem weitere Daten aus den Zulassungsstudien eingereicht wurden (3).

Bulevirtid wird einmal täglich (alle 24 Stunden \pm 4 Stunden) in einer Dosierung von 2 mg durch subkutane Injektion als Monotherapie oder in Kombination mit einem Nukleosid-/Nukleotidanalogen zur Behandlung der Hepatitis-B-Virus (HBV)-Grundinfektion verabreicht (4). Im öffentlichen Bewertungsbericht (EPAR) wird angegeben, die benötigte Therapiedauer sei ungewiss und es sollte so lange verabreicht werden, wie ein klinisches Ansprechen bei den Patientinnen und Patienten wahrscheinlich sei (2). Ziel der Therapie sollte die Eradikation von Hepatitis D und Hepatitis B sein. In den Zulassungsstudien wurde Bulevirtid zusammen mit Tenofovir (zur Behandlung der Hepatitis B) verwendet. Das Interaktionspotenzial von Bulevirtid ist hoch, es sollte unter anderem nicht zusammen mit Irbesatan, Ritonavir, Ezetimib und Ciclosporin verwendet werden, da diese dasselbe Ziel (Natriumtaurocholat-kotransportierendes Polypeptid, NTCP) hemmen können.

Wirksamkeit

Bulevirtid hemmt das NTCP. Das ist ein Gallensäuretransporter, der HBV und HDV als Eingangsrezeptor in die Zellen dient. In der Zulassungsstudie MYR202 wurden 56 von 118 Patienten mit chronischer Hepatitis-D-Infektion und anhaltender Virusreplikation, die mit Interferon vorbehandelt worden waren, eine Kontraindikation gegen Interferon hatten oder zirrhotisch waren, randomisiert und erhielten für 24 Wochen Bulevirtid 2 mg + Tenofovir (n = 28) oder Tenofovir allein (n = 28). In Woche 24 erreichten 21 % der Patienten unter Bulevirtid Tenofovir ein kombiniertes Ansprechen, das als HDV-RNA-Ansprechen (HDV-RNA-Negativierung oder einen Rückgang $\geq 2 \log_{10}$ IE/ml) und eine normwertige Alanin-Aminotransferase (ALT) in Behandlungswoche 24 und Woche 48. 54 % erreichten eine nicht nachweisbare HDV-RNA (definiert als < Nachweisgrenze [limit of detection, LOD], wobei die Nachweisgrenze 14 IE/ml betrug) oder eine Verringerung um $\geq 2 \log_{10}$ IE/ml. 43 % erreichten eine Normalisierung der ALT. In Woche 24 erreichten keine Patienten in der Tenofovir-Monotherapie-Gruppe das kombinierte Ansprechen, 4 % erreichten eine nicht nachweisbare HDV-RNA oder eine Verringerung der HDV-RNA um $\geq 2 \log_{10}$ IE/ml und 7 % erreichten eine Normalisierung der ALT (≤ 31 E/l bei Frauen und ≤ 41 E/l bei Männern) (5).

Als Alternative zu einer diskutierten subkutanen Dauertherapie wurde die Kombinationstherapie mit Peginterferon untersucht (6). 175 Patienten mit Hepatitis-D-Virämie, kompensierter Lebererkrankung (34 % mit Zirrhose) und einer erhöhten GPT wurden randomisiert einer Kombinationstherapie Bulevirtid 2 (n = 50) oder 10 mg tgl. s.c (n = 50) für 96 Wochen jeweils in Kombination mit Peginterferon alfa-2a (wöchentlich 180 μ g s.c. für

Zieschang, M.

Rosien, U.

Literatur

- 1 Terrault N. Treatment of Hepatitis D - A Future Role for Combination Therapy. *N Engl J Med* 2024; 391(2):181–3. doi: 10.1056/NEJMe2406180.
- 2 European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Hepcludex (Bulevirtide) – Assessment report; Amsterdam, 12.8.2020. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hepcludex-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- 3 European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Hepcludex (Bulevirtide) – Type II variation assessment report. Amsterdam, 25.7.2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/hepcludex-h-c-004854-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
- 4 Gilead Sciences GmbH. Fachinformation "Hepcludex® 2 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung"; Juli 2023.
- 5 Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto MR, Blank A, Andreone P, Bogomolov P et al. A Phase 3, Randomized Trial of Bulevirtide in Chronic Hepatitis D. *N Engl J Med* 2023; 389(1):22–32. doi: 10.1056/NEJMoA2213429.
- 6 Asselah T, Chulanov V, Lampertico P, Wedemeyer H, Streinu-Cercel A, Pantea V et al. Bulevirtide Combined with Pegylated Interferon for Chronic Hepatitis D. *N Engl J Med* 2024; 391(2):133–43. doi: 10.1056/NEJMoa2314134.

die ersten 48 Wochen) oder einer Monotherapie mit 10 mg Bulevirtid (n = 50) über 96 Wochen zugeteilt. Eine Untergruppe von 24 Patienten erhielt eine Monotherapie mit Peginterferon alfa-2a für 48 Wochen.

48 Wochen nach Beendigung der Therapie war die HDV-RNA bei 26 % der Patienten, die mit 2 mg Bulevirtid/Peginterferon behandelt wurden, bei 46 % der mit 10 mg Bulevirtid/Peginterferon behandelten Patienten und bei 12 % der Patienten, die eine Monotherapie mit 10 mg Bulevirtid erhielten, nicht mehr nachweisbar. Aufgrund der geringen Fallzahl war dieser Unterschied zwischen 2 und 10 mg Bulevirtid nicht signifikant. Eine weitere Studie (5) legt allerdings nahe, dass mit 10 mg auch in Monotherapie höhere Ansprechraten zu erwarten sind. Der Wert des Interferons scheint dabei eher in einer höheren Ansprechrate als in einer Verhinderung von Rückfällen zu liegen. Die Patienten, die lediglich über 48 Wochen Peginterferon und dann eine Bulevirtid-Monotherapie erhielten, haben jedenfalls die gleichen Ansprechraten 48 Wochen nach Beendigung der Gesamttherapie behalten (6).

Untersuchungen, ob harte Endpunkte wie Entstehung einer Leberzirrhose und die Bildung von Leberzellkarzinomen beeinflusst werden, stehen noch aus.

Die Therapie mit 2 mg Bulevirtid täglich kostet 6102,20 € pro Monat und 74.243,43 Euro im Jahr (Quelle: Lauer-Taxe, Stand: 01.08.2024).

Interaktionspotenzial

In-vitro-Untersuchungen deuten auf verschiedene Interaktionen hin. Einerseits können Arzneimittel wie z. B. Sulfasalazin, Irbesartan, Ezetimib, Ritonavir und Ciclosporin A das Ziel von Bulevirtid, das NTCP, inhibieren. Die gleichzeitige Anwendung sollte nicht erfolgen. Bei NTCP-Substraten wie z. B. Estron-3-Sulfat, Fluvastatin, Atorvastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Schilddrüsenhormonen ist eine engmaschige klinische Überwachung angezeigt, wenn sie zusammen mit Bulevirtid angewendet werden müssen. Bulevirtid selbst inhibierte in vitro OATP1B1/3-Transporter bei einer Konzentration, die in vivo nur nach Anwendung hoher Bulevirtid-Dosen (10 mg) erreicht wird. Die klinische Relevanz ist unklar, aber bei gleichzeitiger Anwendung mit OATP1B1/3-Substraten (siehe Seitenrand) ist eine engmaschige klinische Überwachung angezeigt (4).

Zwar wurde in vitro bei klinisch relevanten Konzentrationen keine CYP-Inhibition durch Bulevirtid beobachtet. In einer klinischen Studie wurde in Kombination mit hoch dosiertem Bulevirtid (10 mg) und Tenofovir aber ein Effekt auf die AUC von gleichzeitig angewendetem Midazolam festgestellt. Als Vorsichtsmaßnahme ist eine engmaschige klinische Überwachung für gleichzeitig angewendete Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite angezeigt, die empfindliche CYP3A4-Substrate sind wie z. B. Ciclosporin, Carbamazepin, Simvastatin, Sirolimus und Tacrolimus (4).

Sicherheit

Sehr häufige Nebenwirkungen in den Studien waren Erhöhung der Gallensalze, Kopfschmerzen, Pruritus und Reaktionen an der Injektionsstelle. Die Erhöhungen der Gallensalze waren in der Regel asymptomatisch und nach Absetzen der Behandlung reversibel. Trotzdem verbleibt der längerfristige Effekt dieser Nebenwirkung ungewiss, darauf wird im Risiko-Management-Plan zu Bulevirtid explizit hingewiesen (2). Bei mit Bulevirtid behandelten Patienten wurde zudem häufig Eosinophilie beobachtet (4).

OATP1B1/3-Substrate sind z. B. Atorvastatin, Bosentan, Docetaxel, Fexofenadin, Glecaprevir, Glibenclamid, Grazoprevir, Nateglinid, Paclitaxel, Paritaprevir, Pitavastatin, Pravastatin, Repaglinid, Rosuvastatin, Simeprevir, Simvastatin, Olmesartan, Telmisartan, Valsartan, Voxilaprevir. Nach Möglichkeit ist die gleichzeitige Anwendung dieser Substrate mit Bulevirtid zu vermeiden.

Ein großes Risiko sind die Hepatitis-Exazerbationen nach Behandlungsende. Das Absetzen von Bulevirtid kann zu einer Reaktivierung von HDV- und HBV-Infektionen und zu einer Exazerbation der Hepatitis führen. Bei Abbruch der Behandlung sind daher die Leberfunktionstests (einschließlich der Transaminasenspiegel) sowie die HBV-DNA- und HDV-RNA-Viruslast sorgfältig zu überwachen (4).

Fazit

Mit Bulevirtid ist erstmals eine direkt gegen das Hepatitis-D-Virus gerichtete Therapie möglich. Die bestmögliche Therapiedauer, Dosierung oder Kombinationsbehandlung mit diesem teuren und interaktionsträchtigen Medikament sind trotz erteilter Zulassung unklar. Das Medikament führt in der zugelassenen Dosierung von 2 mg täglich s.c. in 12–20 % zum Verschwinden der HDV-RNA nach einer Therapiezeit über 48 und 96 Wochen. Die Rückfallquote ist hoch, nach Behandlungsende kann es zu Hepatitis-Exazerbationen kommen. Eine Behandlung ausschließlich in Zentren und innerhalb von Optimierungsstudien ist daher zu fordern.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

Dr. med. Ulrich Rosien, Hamburg

Neue orale Kontrazeptiva: Faktencheck

Die Anti-Baby-Pille: eine Erfolgsstory?

Im Jahr 2020 feierte die orale hormonelle Kontrazeption ihren 60. Geburtstag. In Deutschland wurde das erste orale Kontrazeptivum zur hormonalen Empfängnisverhütung am 1. Juni 1961 eingeführt – ein Jahr nach der Markteinführung in den Vereinigten Staaten. 63 Jahre später ist es unbestritten, dass hormonelle Kontrazeptiva einen medizinischen Fortschritt bedingt und zudem nicht nur die Gynäkologie und die Frauengesundheit, sondern auch die Gesellschaft wie kein anderes Arzneimittel geprägt haben.

Orale Kontrazeptiva sind heute in Europa das am häufigsten verwendete Verhütungsmittel und werden es voraussichtlich auch in der Zukunft bleiben, auch wenn insgesamt die Nutzung in allen Altersgruppen rückläufig ist, am deutlichsten bei den unter 30-Jährigen (1). Die Verordnungen hormoneller Kontrazeptiva für 15- bis 22-Jährige erfuhr in den vergangenen 20 Jahren einen Wandel. Wurden 2007 noch 332 Mio. Tagesdosen (DDD) verordnet, so waren es 2021 nur noch 312 Mio. DDD (1). Eine aktuelle Umfrage der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) zeigt, dass in Deutschland über 18-Jährige erstmals seit Jahren wieder häufiger mit Kondom als mit der Pille verhüten: 53 Prozent nutzen ein Kondom versus nur 38 Prozent die Pille. Im Jahr 2007 war es noch umgekehrt: Damals verhüteten 55 Prozent mit der Pille und 36 Prozent mit Kondom. Bereits 2018 hielten sich Pille und Kondom nahezu die Waage: 47 Prozent versus 46 Prozent. Als Grund für diesen Wandel wird vor allem eine zunehmend kritische Einstellung zu hormonellen Verhütungsmethoden angenommen. 61 Prozent der Frauen und Männer im Alter zwischen 18 und 49 Jahren gaben bei der Befragung an, dass hormonelle Verhütung „negative Auswirkungen auf Körper und Seele“ habe. 2018 wurde dies von 48 Prozent angegeben (2).

Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva

Hormonelle Kontrazeption beschreibt die medikamentös ausgelöste, vorübergehende funktionale Sterilität durch die Gabe von weiblichen Sexualhormonen. Die kontrazeptive Wirkung beruht auf dem Zusammenwirken verschiedener Faktoren, wobei die Ovulationshemmung und Veränderungen der vaginalen Sekretion als die wichtigsten anzusehen sind. Hormonelle orale Kontrazeptiva sind, sofern sie bestimmungsgemäß angewendet werden, wirksam hinsichtlich der Verhütung einer Schwangerschaft. Als Maß für die Wirksamkeit gilt der sogenannte Pearl-Index (siehe Hinweis am Seitenrand).

Verfügbare Präparate

Zur hormonellen Kontrazeption sind unterschiedliche Arzneimittel verfügbar:

- Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate als Einphasenpräparate (konstante Dosierung von Östrogenen und Gestagenen) oder Mehrphasenpräparate (wechselnde Dosierungen der Hormone im Verlauf des monatlichen Zyklus),
- reine Gestagenpräparate (Minipillen, Gestagen-only-Pillen, Progesteron-only-Pills (POP)).

Östrogene wirken kontrazeptiv, indem sie die Ausschüttung des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH) auf Hypothalamusebene und folglich die Sekretion von Follikelstimu-

Dicheva-Radev, S.

Farker, K.

Literatur

- 1 Eymers E, Römer T. Orale Kontrazeptiva: Wie neugewonnene Evidenz zu einer Veränderung der Arzneimitteltherapie führt. In: Schröder H, Thürmann PA, Telschow C, Schröder M, Busse R (Hrsg.): Arzneimittel-Kompass 2022. Qualität der Arzneimittelversorgung. Berlin: Springer Open. S. 127–37.
- 2 Kondom löst Pille als Verhütungsmethode ab. Deutsches Ärzteblatt online; 16.11.2023. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/147406/Kondom-loest-Pille-als-Verhuetungs-methode-ab>.

Pearl-Index

Der Pearl-Index (benannt nach dem amerikanischen Wissenschaftler Raymond Pearl) ist das Beurteilungsmaß für die Sicherheit von Verhütungsmitteln: je kleiner der Pearl-Index, desto sicherer die Verhütungsmethode. Wenden 100 Frauen ein Jahr lang das gleiche Verhütungsmittel an und treten in diesem Zeitraum drei Schwangerschaften auf, so beträgt der Pearl-Index 3. Ein Pearl Index von 0,1 besagt, dass eine von 1000 Frauen, die ein Jahr lang das gleiche Verhütungsmittel anwenden, schwanger wird. Dabei sind die Angaben in der Literatur unterschiedlich. In der Fachinformation wird häufig der Pearl-Index angegeben, der sich auf die Verhütungssicherheit ohne Anwendungsfehler bezieht, die in Studien evaluiert wurde. Andere Angaben hingegen beziehen teilweise Anwendungsfehler mit ein. Die Angaben zum Pearl-Index können daher nur einen Anhaltspunkt ohne Anspruch auf allgemeine Gültigkeit geben.

Quelle: Wiegratz I, Thaler CJ. Hormonal contraception – what kind, when, and for whom? Dtsch Arztebl Int 2011; 108(28-29):495–505. doi: 10.3238/arztebl.2011.0495.

lierendem Hormon (FSH) in der Hypophyse vermindern. Dies führt zur Hemmung der Follikelreifung und der Ovulation. Auch Gestagene hemmen die Ovulation durch Suppression von GnRH und infolgedessen verminderte hypophysäre Sekretion von Luteinisierendem Hormon (LH). Zudem wirken sich Gestagene negativ auf die Nidationsbedingungen aus (Verdickung des Zervixsekrets, verminderte Tubenmotilität, Hemmung der Endometriumproliferation) (3).

Als Östrogen wird in den meisten hormonellen Kontrazeptiva Ethinylestradiol (EE) verwendet. Zudem sind Kontrazeptiva mit Estradiolvalerat und mit Estetrol verfügbar. Als Gestagenkomponente stehen zahlreiche synthetische Gestagene zur Verfügung, die durch ihre pharmakologischen Eigenschaften die nicht kontrazeptiven Effekte sowie die Sicherheit des Arzneimittels modulieren (3).

Sicherheit hormoneller Kontrazeptiva

Hormonale Kontrazeptiva beeinflussen zahlreiche physiologische Funktionen und können deshalb neben der gewünschten Kontrazeption weitere Effekte auslösen. Einige davon sind als vorteilhaft einzustufen und können therapeutisch genutzt werden, andere können schwerwiegende Nebenwirkungen bedingen, die ein gesundheitliches Risiko bedeuten können. Dies ist besonders relevant, da es sich bei den Anwenderinnen hormoneller Kontrazeptiva in der Regel um gesunde junge Frauen handelt.

Bei Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten (kombinierte orale Kontrazeptiva, KOK) sind die häufigsten in den Fachinformationen aufgeführten Nebenwirkungen Schwindel, Kopfschmerzen, Ödeme, Übelkeit, Brustspannen, Depressionen, Libidoveränderungen, Hautreaktionen und vaginale Beschwerden bzw. Infektionen. Besonders relevant ist das Risiko für schwerwiegende thromboembolische Ereignisse (3, 4). Die Anwendung hormoneller Kontrazeptiva ist mit einem erhöhten Risiko für venöse und arterielle Thromboembolien assoziiert.

Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) wie tiefe Beinvenenthrombosen, Arterienvenenthrombosen, Hirnvenenthrombosen und Lungenarterienembolien sind seltene, aber schwerwiegende Ereignisse. Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist das Risiko dafür insgesamt niedrig mit etwa 5 Ereignissen pro 10.000 Frauen pro Jahr (4). Bereits in den 1990er Jahren wurde bekannt, dass Kontrazeptiva ein erhöhtes VTE-Risiko bedingen. Das Risiko wird durch die Menge des Östrogens und die Art des verwendeten Gestagens moduliert. Nach einem Risikobewertungsverfahren gelangte der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) 2014 zu dem Schluss, dass KOK mit den Gestagenen Levonorgestrel, Norethisteron und Norgestimat das niedrigste VTE-Risiko aufweisen (Tabelle 1). Am höchsten wurde das Risiko für KOK mit Drospirenon, Gestoden und Desogestrel eingestuft (5). Daraus resultierten zahlreiche risikominimierende Maßnahmen: Rote-Hand-Briefe, Änderungen der Produktinformation und die Einführung von Schulungsmaterial wie eine Informationskarte für die Patientinnen und eine Checkliste für die Verschreibung (6).

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) initiierte zudem eine Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit der getroffenen risikominimierenden Maßnahmen. Die Ergebnisse dieser Studie zur Inzidenz von VTE in einer Kohorte von Neunutzerinnen im Alter bis 19 Jahren zeigten, dass die Verordnungen von KOK mit dem

3 Wiegratz I, Thaler CJ. Hormonal contraception – what kind, when, and for whom? Dtsch Arztebl Int 2011; 108(28-29):495–505. doi: 10.3238/arztebl.2011.0495.

4 Hormonelle Empfängnisverhütung. S3-Leitlinie der DGGG, SGGG und OEGGG. AWMF-Registernummer 015/015; Version 1.2; September 2020. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-015>.

5 European Medicines Agency. Assessment report for combined hormonal contraceptives containing medicinal products. EMA/739865/2013; 21.11.2013. Verfügbar unter: www.ema.europa.eu/documents/variation-report/evra-h-c-410-a31-1356-epar-assessment-report-article-31_en.pdf.

6 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Venöse Thromboembolien und kombinierte hormonale Kontrazeptiva. 23.4.2024. Verfügbar unter: <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Themen/dossiers/Kombinierte-hormonale-Kontrazeptiva/KOK.html>.

7 Schink T, Princk C, Haug U. Risiko venöser Thromboembolien bei Einnahme von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2021; (2): 13–6.

niedrigsten Risiko für VTE von 32 % in den Jahren 2005–2007 auf 54 % in den Jahren 2015–2017 angestiegen sind, während die Neuverordnungen von Kontrazeptiva mit einem erhöhten VTE-Risiko in den gleichen Zeiträumen von 46 % auf 33 % sanken. Um die Anwendung von Kontrazeptiva mit noch unbekanntem oder erhöhtem VTE-Risiko weiter zu reduzieren, hat das BfArM im September 2021 mit einem **Rote-Hand-Brief** an das unterschiedliche VTE-Risiko kombinierter hormoneller Kontrazeptiva erinnert (Tabelle 1) (7).

8 RIVET – Retrospective Cohort Study on the Risk of Venous Thromboembolism (RIVET-RCS). [Stand: 8.7.2024]. Verfügbar unter: <https://ctv.veeva.com/study/rivet-retrospective-cohort-study-on-the-risk-of-venous-thromboembolism>.

Tabelle 1: VTE-Risiko kombinierter hormoneller Kontrazeptiva (Quelle: Rote-Hand-Brief vom 30.09.2021 und Rote-Hand-Brief vom 23.02.2024)

Gestagen im KHK (Ethinylestradiol-haltiges Kombinationspräparat, sofern nicht anders angegeben)	Relatives Risiko im Vergleich zu Levonorgestrel	Geschätzte Inzidenz (pro 10.000 Frauen und Anwendungsjahr)
Nichtschwängere Nichtanwenderinnen	–	2
Levonorgestrel	Referenz	5–7
Norgestimat / Norethisteron	1,0	5–7
Nomegestrol + Estradiol oder Dienogest + Estradiolvalerat	etwa gleich wie bei anderen kombinierten hormonalen Kontrazeptiva, einschließlich Levonorgestrel-haltigen Kontrazeptiva	
Chlormadinonacetat	1,25	6–9
Seasonique ¹ (Levonorgestrel im Langzyklus)	1,4 ²	5–15 ²
Dienogest	1,6	8–11
Gestoden / Desogestrel / Drospirenon	1,5–2,0	9–12
Etonogestrel / Norelgestromin	1,0–2,0	6–12

¹ Seasonique (84 Tage 150 µg Levonorgestrel in Kombination mit 30 µg Ethinylestradiol danach 7 Tage 10 µg Ethinylestradiol) im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen kombinierten hormonalen Kontrazeptiva, die in einem 28-Tage-Zyklus angewendet werden, (HR 1,40; 95 % CI 0,90–2,19). Zudem könnte das VTE-Risiko bei Frauen, die Seasonique als erste orale Empfängnisverhütung verwenden, weiter erhöht sein [gemäß Fachinformation, Stand: April 2023].

² Basierend auf dem 95 % Konfidenzintervall des Hazard Ratios (HR) und der Spannweite der geschätzten Inzidenz für Levonorgestrel (5–7 pro 10.000 Frauen und Anwendungsjahr).

Im Februar 2024 wurden die Ergebnisse der retrospektiven Studie RIVET-RCS (8) mit einem **Rote-Hand-Brief** kommuniziert (9). Die gepoolte Analyse basierte auf vier prospektiven, nichtinterventionellen Kohortenstudien, die 257.481 Anwenderinnen von Chlormadinon (CMA)- oder Levonorgestrel(LNG)-haltigen KOK einschlossen. Darunter waren 12.710 Frauen, die mit CMA 2 mg/Ethinylestradiol (EE) 30 µg behandelt wurden und 18.669 Frauen, die LNG 0,15 mg/EE 30 µg erhielten. Sie wurden insgesamt 25.457 Frauenjahre bzw. 33.710 Frauenjahre lang nachbeobachtet. Die Studien spiegelten die routinemäßige Anwendung von Verhütungsmitteln bei über 200.000 Frauen im reproduktiven Alter in zwölf europäischen Ländern sowie den USA/Kanada wider, da das Verordnungsverhalten der behandelnden Ärztinnen und Ärzte nicht beeinflusst wurde. Die Daten ermöglichen eine Abschätzung des VTE-Risikos mit einem bereinigten Hazard Ratio von 1,25 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,72–2,14) für das VTE-Risiko von CMA/EE im Vergleich zu LNG/EE. Aufgrund des Konfidenzintervalls konnte ein zweifach erhöhtes Risiko jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wird das jährliche VTE-Risiko bei Frauen, die CMA/EE einnehmen, auf sechs bis neun VTE-Fälle pro 10.000 Frauen jährlich geschätzt. In einer weiteren, in Deutschland durchgeführten Studie (10) wurde ein noch höheres VTE-Risiko für CMA- gegenüber LNG-haltigen kombinierten oralen Kontrazeptiva festgestellt (bereinigtes Odds Ratio: 2,06; 95 % CI 1,58–2,68). Da zwischen den Studien relevante Unterschiede bestanden (z. B. das Alter der

VTE-Risiko von Kontrazeptiva

Das VTE-Risiko von KOK mit einem Gestagen der dritten (Desogestrel oder Gestoden) oder vierten Generation (Drospirenon, Dienogest) ist doppelt so hoch wie bei Kontrazeptiva mit Gestagenen der zweiten Generation (Levonorgestrel, Norethisteron oder Norgestimat) (siehe Tabelle 1). Insgesamt ist das VTE-Risiko im ersten Jahr der Anwendung eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums bzw. nach einem erneuten Beginn der Anwendung (nach einer Anwendungspause von mindestens vier Wochen) am höchsten. Ebenfalls erhöht ist das Thromboembolierisiko bei Vorliegen von Risikofaktoren: Rauchen, Übergewicht (BMI über 30 kg/m²), Alter ab 35 Jahren, Immobilisierung und genetische Prädisposition.

9 Rote-Hand-Brief zu kombinierten hormonalen Kontrazeptiva mit Chlormadinonacetat/Ethinylestradiol: Leicht erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien; 23.2.2024. Verfügbar unter: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2024/rhb-chlormadinon-estradol.html?nn=591002>.

Patientinnen, die in der Studie erfassten Risikofaktoren und die Tatsache, dass ein Land im Vergleich zu mehreren Ländern beteiligt war), sind die Risikoabschätzungen beider Studien aus Sicht des BfArM möglicherweise nicht direkt vergleichbar. Jedoch kann aktuell ein zweifach erhöhtes VTE-Risiko unter CMA/EE gegenüber LNG/EE nicht ausgeschlossen werden.

Die Anwendung von Gestagenmonopräparaten erhöht das VTE-Risiko nicht entscheidend (4). Zu beachten ist allerdings, dass für Depot-Medoxyprogesteronacetat (sogenannte 3-Monatsspritze; DMPA) in einer Studie ein erhöhtes VTE-Risiko (3,6-fach im Vergleich zu Levonorgestrel) gefunden wurde (11).

Arterielle Thromboembolie (ATE)

Das Risiko für das Auftreten einer ATE, die z. B. zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen kann, ist unter der Anwendung kombinierter hormoneller Kontrazeptiva ebenfalls erhöht. Die Datenlage lässt derzeit jedoch zumeist keine Rückschlüsse auf Unterschiede im ATE-Risiko zwischen den einzelnen Kontrazeptiva zu (4).

Immer mehr neue Kontrazeptiva auf dem Markt

In den vergangenen sechs Jahrzehnten wurden immer neuere Gestagene und auch Östrogene entwickelt, die die hormonelle Kontrazeption sicherer bzw. verträglicher machen sollten. Manche dieser vermeintlichen Innovationen entpuppten sich allerdings schnell als risikoreicher als bereits etablierte Wirkstoffe entgegen der intensiven Bewerbung durch die Zulassungsinhaber als neue „Wundermittel“ mit „nicht kontrazeptiven Benefits“ wie schönere Haut und keine Gewichtszunahme (12). So wurde das Gestagen Drospirenon (DRSP) bei der Markteinführung im Jahr 2000 medienwirksam als „Schönheitspille“ beworben, die neben „zuverlässiger Verhütung“ sogar die „Möglichkeit zur Gewichtsabnahme“ bietet (13). Einige Jahre später stand allerdings fest, dass DRSP ein deutlich höheres VTE-Risiko im Vergleich zu älteren Gestagenen birgt (14). Dass das Risiko zu diesem Zeitpunkt bekannt war, aber nicht in der Produktinformation DRSP-haltiger Kontrazeptiva dargestellt war, kostete den Zulassungsinhaber etwa zwei Milliarden USD allein für Vergleichszahlungen in den USA für Erkrankungen infolge von VTE und Lungenembolien (15).

Die DRSP-Entwicklung ist ein deutliches Beispiel dafür, dass neue Kontrazeptiva nicht per se Vorteile bringen und sogar ein nachteiliges Sicherheitsprofil aufweisen können. Seltene und sehr seltene Risiken sind bei der erstmaligen Zulassung neuartiger Arzneimittel nicht bekannt und können erst nach der Markteinführung zuverlässig identifiziert werden. Umso wichtiger ist es im Sinne der Patientinnensicherheit, besonders kritisch auf Neueinführungen im Bereich der Kontrazeptiva zu schauen und die Werbeaussagen zu prüfen. Angesichts der Risiken DRSP-haltiger Kontrazeptiva war es verwunderlich, dass 2021 zwei neue orale Kontrazeptiva mit diesem Gestagen eingeführt wurden: ein DRSP-Monopräparat (Minipille, Drospirenon-only-Pille) und ein Kombinationspräparat mit einem neuartigen Östrogen Estetrol und DRSP.

Die Drospirenon-only-Pille

Im Mai 2021 wurde das neue DRSP-Monopräparat in Deutschland eingeführt. Jeder Monatsblister besteht aus 24 weißen Tabletten á 4 mg DRSP und vier grünen Placebota-

10 Schink T, Princk C, Braitmaier M, Haug U. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism in young women: a nested case-control analysis using German claims data. *BJOG* 2022; 129(13):2107–16. doi: 10.1111/1471-0528.17268.

11 van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30(11):2297-300. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.211482.

12 AIDA und YASMINELLE – Jenapharm und Schering verstoßen gezielt gegen das Heilmittelwerbegesetz; *arznei-telegramm* 2006; 37:93.

13 Lifestyle-Kontrazeptivum Petibelle/Yasmin – Zurückhaltung angebracht. *blitz-a-t*; 21.11. 2000.

14 Dicheva S. „Antibabypille“. In: Glaeske G, Schickantz C (Hrsg.). *BARMER GEK-Arzneimittelreport 2011*. St. Augustin: Asgard-Verlag. S. 89-112.

15 Yasmin kostete Bayer bereits über zwei Milliarden Dollar. *Deutsche Apotheker Zeitung*; 16.3.2016. Verfügbar unter: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2016/03/16/yasmin-kostet-bayer-bereits-uber-zwei-milliarden-dollar>.

bletten. Das neue Kontrazeptivum wurde sofort in Fachkreismedien als innovativ und einzigartig beworben, mit hoher kardiovaskulärer Sicherheit und nahezu für jede Frau geeignet: Frauen über 35 Jahre, Raucherinnen, Übergewichtige, Adoleszente und Stillende (16, 17).

Wirksamkeit

Die DRSP-only-Pille wurde auf Basis von drei pivotalen Phase-III-Studien in der EU zugelassen (18), die in Tabelle 2 dargestellt sind. Die kontrazeptive Sicherheit wurde anhand des Pearl-Index erhoben: 0,51–2,38. In einer Pressemitteilung wurde das Kontrazeptivum mit dem Pearl-Index von 0,73 aus der gepoolten Analyse der Studien CF111/301 und CF111/302 beworben (17). Diese Analyse war präspezifiziert, allerdings war der Pearl-Index in der einzigen doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) etwa doppelt so hoch wie in der offenen einarmigen Studie. Es fand sich keine Erklärung für diesen Unterschied, abgesehen vom Studiendesign (offen vs. doppelblind, einarmig vs. RCT). Da sich allerdings die Grundcharakteristika der eingeschlossenen Patientinnen nicht unterschieden, wurde die gepoolte Analyse von der EMA akzeptiert (18). Der hohe Pearl-Index in der USA-Studie (CF111/303) wurde mit dem deutlich höheren BMI der Patientinnen sowie mit soziodemografischen Faktoren wie niedriges Einkommen, niedrige Bildung und hispanische Abstammung erklärt, die in Verhütungsstudien mit einer geringen Compliance assoziiert sind.

- 16 Römer T, Bitzer J, Egarter C, Hadji P, Kiechle M, Kramer H et al. Stellenwert und Zukunft oraler Gestagen-Monopräparate. Beilage in Frauenarzt 2021; 62. Verfügbar unter: <https://www.exeltis.de/file/show/359/0e8b76/Beilage%20in%20FRAUENARZT%208%202021.pdf>.
- 17 Exeltis. Pharma-Trend Innovation Award kürzt Slinda® zum „Innovativsten Produkt 2021“. Estrogenfreie Drospirenon-Pille hebt die orale Konzentration auf ein neues Level. Verfügbar unter: <https://www.exeltis.de/produkte/verhuetung/slinda>.
- 18 Läkemedelsverket – Swedish Medical Products Agency (2019): Public Assessment Report, Scientific discussion: Slinda (drospirenone). SE/H/1809/01/DC; 26.6.2019. Verfügbar unter: https://docetp.mpa.se/LMF/Slinda%20Film-coated%20tablet%20ENG%20sPAR_09001bee80a2a66e.pdf.

Tabelle 2: Zulassungsstudien der Drospirenon-only-Pille (18)

Studie / Quelle	Design	Intervention	Endpunkte	Anzahl Patientinnen / Einschlusskriterien	Dauer der Studie	Anzahl Schwangerschaften	Pearl-Index (95 % CI)
CF111/301 (Europa) Archer et al. 2015	prospektive, einarmige multizentrische Studie	DRSP 4 mg (24 + 4 Placebo)	kontrazeptive Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit	713 gesunde Frauen, 18–45 Jahre	13 Zyklen à 28 Tage	3	0,5106 (0,1053–1,4922)
CF111/302 (Europa) Palacios et al. 2019	prospektive, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie	DRSP 4 mg (24 + 4 Placebo) vs. Desogestrel 0,075 mg (28 Tabletten) Randomisierung 5 : 2	kontrazeptive Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit	858 DRSP vs. 332 Desogestrel gesunde Frauen, 18–45 Jahre	9 Zyklen à 28 Tage	5 versus 1 gepoolte Analyse von CF111/301 und CF111/302: 8	DRSP: 0,9715 (0,3154–2,2671) vs. Desogestrel: 0,5227 (0,0132–2,9124) gepoolte Analyse von CF111/301 und CF111/302: 0,7258 (0,3133–1,4301)
CF111/303 (USA) Kimble et al. 2020	prospektive, einarmige multizentrische Studie	DRSP 4 mg (24 + 4 Placebo)	kontrazeptive Wirksamkeit, Verträglichkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik	1006 gesunde Frauen, ab 15 Jahre	13 Zyklen à 28 Tage	12	2,3759 (1,2276–4,1502)

CI: Konfidenzintervall; DRSP: Drospirenon.

Archer DF, Ahrendt HJ, Drouin D. Drospirenone-only oral contraceptive: results from a multicenter noncomparative trial of efficacy, safety and tolerability. *Contraception*. 2015 Nov;92(5):439-44. doi: 10.1016/j.contraception.2015.07.014.

Palacios S, Colli E, Regidor PA. Multicenter, phase III trials on the contraceptive efficacy, tolerability and safety of a new drospirenone-only pill. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019 Dec;98(12):1549-1557. doi: 10.1111/aogs.13688.

Kimble T, Burke AE, Barnhart KT, Archer DF, Colli E, Westhoff CL. A 1-year prospective, open-label, single-arm, multicenter, phase 3 trial of the contraceptive efficacy and safety of the oral progestin-only pill drospirenone 4 mg using a 24/4-day regimen. *Contracept X*. 2020 Jan 30;2:100020. doi: 10.1016/j.conx.2020.100020.

Zykluskontrolle und Blutungsmuster

Aufgrund des 24/4-Schemas wird die neue DRSP-Monopille mit einem vorteilhaften Blutungsmuster sowie guter Zykluskontrolle beworben (17).

Bei Betrachtung des Blutungsmusters über der kompletten Laufzeit der Studie zeichnet sich allerdings ein differenzierteres Bild ab. Dabei wurde der Anteil der Patientinnen mit geplanten und ungeplanten Blutungen unter DRSP und Desogestrel (DSG) verglichen. Geplante Blutungen wurden nur unter DRSP erwartet, da im DSG-Regime die Einnahme ohne hormonfreie Pause erfolgt. Besonders relevant ist daher die Inzidenz ungeplanter Blutungen/Spottings (Tabelle 3) (17). Das Auftreten einer Entzugsblutung (siehe Hinweis am Seitenrand) war in den ersten Zyklen am höchsten und nahm mit jedem weiteren Zyklus ab. Nach neunmonatiger Anwendung wurde eine Entzugsblutung bei weniger als 20 % der Anwenderinnen unter DRSP berichtet.

Die durchschnittliche Gesamtanzahl der Blutungstage verringerte sich von 13,1 Tagen in den Zyklen 2–4 auf 9,7 Tage in den Zyklen 7–9 unter DRSP gegenüber 16,9 auf 10,8 Tage unter DSG (Tabelle 4). Der Anteil der Probandinnen ohne Blutungen/Spottings während der Zyklen 2–4 betrug 20,1 % für DRSP und 13,5 % für DSG und stieg in den Zyklen 7–9 auf 26,7 % unter DRSP und auf 32,1 % unter DSG an (18). Die Anzahl der Probandinnen mit einer verlängerten Blutung, definiert als eine Blutung, die länger als zehn aufeinanderfolgende Tage andauert, betrug unter DRSP 18,1 % vs. 26,1 % unter Desogestrel während der Zyklen 2–4 und 9,1 % vs. 16,7 % während der Zyklen 7–9. Die Abbruchrate aufgrund von blutungsbedingten unerwünschten Ereignissen betrug 3,5 % unter DRSP und 6,9 % unter DSG (Tabelle 5).

Zusammenfassend kam es in den ersten fünf Zyklen unter DRSP numerisch zu insgesamt weniger Blutungen als unter DSG. Der Unterschied war abgesehen vom Zyklus 5 nicht statistisch signifikant (19). Ab Zyklus 6 war die Anzahl der Patientinnen mit Blutungen und Spottings unter DSG sogar numerisch geringer als unter DRSP. Mit jedem weiteren Zyklus nahm die Gesamtinzidenz der Blutungen und Spottings in beiden Armen ab. Im 9. Zyklus hatten 56,3 % der Frauen Blutungen und Spottings unter DRSP vs. 45,3 % unter Desogestrel (Unterschied 10,99 Prozentpunkte; 95 % CI 20,2–19,97; $p = 0,017$) (19). Ungeplante Blutungen/Spottings traten unter DSG in allen Zyklen numerisch häufiger auf als unter DRSP, der Unterschied war aber ab Zyklus 7 nicht mehr statistisch signifikant (19).

Somit zeigt der Vergleich zwischen DRSP und DSG nur sehr geringe, statistisch nicht signifikante Unterschiede bezüglich des Blutungsmusters nach neun Zyklen. Im Public Assessment Report wird ausgeführt, dass die Anzahl der beobachteten Patientinnen mit verfügbaren Daten zu Blutungen/Spottings pro Zyklus von etwa 90 % im ersten Zyklus auf etwa 50 % im 9. Zyklus abnahm, sodass die verfügbaren Daten keine robusten Schlussfolgerungen über die Veränderung des Blutungsmusters im Laufe der Zeit erlauben (18).

Sicherheit

Für die Evaluation der Sicherheit wurden die Ergebnisse von sechs Phase-II- und vier Phase-III-Studien mit insgesamt 2700 Patientinnen zusammengefasst (18). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE) traten bei 50,6 % der Frauen unter DRSP und

Zykluskontrolle

Andere Gestagen-Monokontrazeptiva enthalten 28 wirkstoffhaltige Tabletten und werden ohne Pause kontinuierlich eingenommen. Die Rationale hinter dem 24/4-Schema der Gestagen-Monopräparats mit DRSP, das vier hormonfreie Tage in jedem Zyklus vorsieht, ist die Schaffung einer reinen Gestagen-Methode, die vorhersehbare Abbruchblutungen bietet. Damit es jedoch zu einer Entzugsblutung kommt, muss ein gewisses Maß an östrogenbedingter Proliferation der Gebärmutter-schleimhaut vorhanden sein. Dies ist auch der Grund für den Zusatz von Östrogen in hormonellen Kontrazeptiva: die Proliferation der Gebärmutter-schleimhaut anzuregen, um anschließend durch das Absinken des Hormonspiegels die Ablösung des Endometriums und eine Blutung zu ermöglichen. Aufgrund des Fehlens der Östrogenkomponente ist während der Anwendung der DRSP-Monopille im 24/4-Schema kein vorhersehbares Blutungsmuster zu erwarten.

Ungeplante Blutung

Als ungeplante Blutung bzw. Spotting war jede Blutung/Spotting definiert, die während der Einnahme der hormonhaltigen Tabletten (Tage 2 bis 23) auftrat und keine geplante Blutung darstellte. Die Entzugsblutung („geplante Blutung“) war definiert als eine Blutung, die während der vier hormonfreien Tage beginnt und bis zu acht aufeinanderfolgende Tage andauert.

- 19 Palacios S, Colli E, Regidor PA. Bleeding profile of women using a drospirenone-only pill 4 mg over nine cycles in comparison with desogestrel 0.075 mg. *PLoS One*. 2020 Jun 29;15(6): e0231856. doi: 10.1371/journal.pone.0231856.

Tabelle 3: Anzahl der Patientinnen mit Blutungen und Spottings bzw. mit ungeplanten Blutungen und Spottings nach Referenzperiode (19)

Zyklus	DRSP 4 mg n/m (%)	DSG 0,075 mg n/m (%)	Unterschied (95 % CI)	p-Wert (Chi-Quadrat-Test)
Alle Blutungen und Spottings				
2–4	421/527 (79,9)	192/222 (86,5)	–6,60 (–12,3; –0,95)	0,032
5–7	313/423 (74,0)	106/157 (67,5)	6,48 (–1,95; 14,91)	0,122
7–9	274/374 (73,3)	93/137 (67,9)	5,38 (–3,64; 14,39)	0,231
2–9	256/305 (83,9)	102/116 (87,9)	–4,00 (–11,2; 3,22)	0,304
Ungeplante Blutungen und Spottings				
2–4	358/527 (67,9)	192/222 (86,5)	–18,55 (–24,56; –12,55)	< 0,0001
5–7	269/423 (63,6)	106/157 (67,5)	–3,92 (–12,56; 4,72)	0,380
7–9	243/374 (65,0)	93/137 (67,9)	–2,91 (–12,10; 6,28)	0,539
2–9	243/305 (79,7)	102/116 (87,9)	–8,26 (–15,71; –0,81)	0,049

n: Anzahl Patientinnen mit Blutungen und Spottings; m: Anzahl Patientinnen im jeweiligen Zyklus; CI: Konfidenzintervall.

Tabelle 4: Mediane Anzahl der Tage mit Blutungen und Spottings bzw. mit ungeplanten Blutungen und Spottings (19)

Zyklus		DRSP 4 mg (N = 858)	DSG 0,075 mg (N = 332)	p-Wert (Wilcoxon-Test)
Gesamtanzahl Tage mit Blutungen und Spottings				
2–4	n	527	222	
	Mittelwert (SD)	13,1 (13,1)	16,9 (16,9)	0,0149
	Median	10,0	12,0	
7–9	n	374	137	
	Mittelwert (SD)	9,7 (10,4)	10,8 (13,3)	0,9659
	Median	6,0	7,0	
2–9	n	305	116	
	Mittelwert (SD)	29,4 (27,8)	34,7 (33,7)	0,2557
	Median	21	26	
Tage mit ungeplanten Blutungen und Spottings				
2–4	n	527	222	
	Mittelwert (SD)	9,6 (11,6)	16,9 (16,9)	< 0,0001
	Median	5	12	
7–9	n	374	137	
	Mittelwert (SD)	7,2 (8,9)	10,8 (13,3)	0,0277
	Median	4,0	7,0	
2–9	n	305	116	
	Mittelwert (SD)	21,5 (22,9)	34,7 (33,7)	0,0003
	Median	14	26	

N: Gesamtanzahl Patientinnen im jeweiligen Arm; n: Anzahl Patientinnen im jeweiligen Zyklus.

45,0 % der Frauen unter DSG auf. Die häufigsten TEAE waren Rhinopharyngitis (5,2 % unter DRSP vs. 3,9 % unter DSG), Kopfschmerzen (5,2 % vs. 5,1 %), Akne (4,3 % vs. 5,7 %), Metrorrhagie (2,9 % vs. 2,1 %), Nausea (2,9 % vs. 0,3 %), Brustschmerzen (2,8 % vs. 1,5 %),

Gewichtszunahme (2,7 % vs. 1,8 %), Dysmenorrhoe (2,6 % vs. 0,6 %) and zervikale Dysplasie (2,5 % vs. 3,3 %).

Schwere TEAE traten in den Langzeitstudien bei 3,9 % unter DRSP vs. 3,3 % unter DSG auf; die häufigsten darunter waren: Dysmenorrhoe, Brustschmerzen, abdominelle Schmerzen und Kopfschmerzen, wobei die Inzidenz in beiden Armen vergleichbar war. Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in den Langzeitstudien unter DRSP waren: Hyperkaliämie (n = 5; 0,2 %), Appendizitis (n = 4; 0,1 %), Fibroadenom der Brüste, zervikale Dysplasie, Implantation einer Brustprothese und Cholelithiasis (jeweils n = 2; 0,1 %) sowie erhöhtes Serumkalium (n = 1; < 0,1 %). Unter DSG trat kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bei mehr als einer Patientin auf. Hyperkaliämie wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bei fünf Patientinnen unter DRSP berichtet. Die erste Erhöhung des Serumkaliums manifestierte sich dabei zu unterschiedlichen Zeitpunkten zwischen drei Wochen nach Beginn der Einnahme und 2,5 Monaten nach Beendigung der Einnahme. Eine der Patientinnen mit Hyperkaliämie hatte Tachykardie, bei den anderen trat keine klinische Symptomatik auf. TEAE, die zum vorzeitigen Behandlungsabbruch führten, sind in Tabelle 5 dargestellt (20).

20 Regidor PA, Colli E, Palacios S. Overall and bleeding-related discontinuation rates of a new oral contraceptive containing 4 mg drospirenone only in a 24/4 regimen and comparison to 0.075 mg desogestrel. *Gynecol Endocrinol* 2021; 37(12):1121–7. doi: 10.1080/09513590.2021.1963432.

Tabelle 5: Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE), die zum vorzeitigen Behandlungsabbruch führten (18, 20)

TEAE (Auswahl nach Häufigkeit)	DRSP 4 mg (N = 858) n (%)	DSG 0,075 mg (N = 332) n (%)
Anzahl Patientinnen mit mindestens einer TEAE, die zum vorzeitigen Behandlungsabbruch führte	82 (9,6)	44 (13,3)
Abnormale Uterusblutung	27 (3,5)	22 (6,9)
Akne	9 (1,0)	9 (2,7)
Gewichtszunahme	8 (0,9)	3 (0,9)
Verminderte Libido	5 (0,6)	2 (0,6)
Kopfschmerzen	2 (0,2)	2 (0,6)
Alopezie	2 (0,2)	1 (0,3)
Stimmungsschwankungen	3 (0,3)	0
Abdominelle Schmerzen	2 (0,2)	0
Depressive Verstimmung	2 (0,2)	0
Depression	1 (0,1)	1 (0,3)
Gamma-GT erhöht	2 (0,2)	0
Nausea	2 (0,2)	0
Ausschlag	2 (0,2)	0
Hyperkaliämie	2 (0,2)	0

DRSP: Drospirenon; DSG: Desogestrel; TEAE: treatment-emergent adverse event.

Die Drop-out-Rate war unter DSG (13,3 %) statistisch signifikant höher als unter DRSP (9,6 %). Die häufigsten Gründe dafür waren blutungsbezogene unerwünschte Ereignisse (6,9 % vs. 3,5 %) sowie Akne (2,7 % vs. 1,0 %). Unter DRSP brachen mehr Frauen vorzeitig die Studie im Vergleich zum DSG aufgrund von Stimmungsschwankungen, abdominalen Schmerzen und depressiver Verstimmung ab (20).

Laut Risk Management Plan wurden für die DRSP-Monopille als relevante potenzielle Risiken VTE, Knochenfrakturen/Reduktion der Knochenmineraldichte, Leberfunktionsstörungen, gutartige und bösartige Lebertumore, extrauterine Schwangerschaft und Brustkrebs definiert. Der Zulassungsinhaber wurde verpflichtet, eine Post Authorisation Safety Study (PASS) nach der Zulassung durchzuführen, um das VTE-Risiko zu überwachen und mit dem Risiko anderer Kontrazeptiva zu vergleichen (18).

In der EudraVigilance-Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen (21) finden sich zu DRSP (als Monopräparat) 22 Meldungen von TVT, 4 Meldungen von venösen Embolien, 7 Meldungen von venösen Thrombosen und 6 Meldungen von Thrombosen (Stand: 05.07.2024). Grundsätzlich lassen diese Zahlen keine Aussage über die tatsächliche Inzidenz der jeweiligen Nebenwirkung und einen möglichen kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel zu, zumindest nicht ohne weitergehende Daten und wissenschaftliche Analysen.

Zusammenfassung Drospirenon (DRSP)-only-Pille

- **Pearl-Index:** 0,73
- **Blutungsmuster** unter DRSP unterscheidet sich nicht wesentlich vom Blutungsmuster unter Desogestrel (DSG); ungeplante Blutungen/Spottings traten unter DSG in allen Zyklen numerisch häufiger auf als unter DRSP auf, der Unterschied war aber ab Zyklus 7 nicht mehr statistisch signifikant (19).
- Die **häufigsten Nebenwirkungen** unter DRSP sind Kopfschmerzen, Akne, Metrorrhagie, Übelkeit, Bauchschmerzen, Brustschmerzen, vaginale Blutungen, Gewichtszunahme, verminderte Libido, Stimmungsschwankungen (22).
- DRSP ist ein Aldosteron-Antagonist mit kaliumsparenden Eigenschaften. **Hyperkaliämie** trat bei etwa 0,9 % der Frauen in den Studien auf. In der Fachinformation wird empfohlen, während des ersten Behandlungszyklus den Serum-Kaliumspiegel bei Frauen mit einer Niereninsuffizienz und Kalium-Werten im oberen Normbereich vor Beginn der Einnahme sowie bei gleichzeitiger Anwendung von kaliumsparenden Arzneimitteln (z. B. Aldosteron-Antagonisten oder kaliumsparenden Diuretika) zu überwachen (22).
- Das **Risiko für venöse Thromboembolien** während der Einnahme des DRSP-Monopräparats ist derzeit nicht abschließend zu beurteilen.
- Es ist derzeit nicht abschließend zu beurteilen, ob der Effekt von DRSP auf die **Knochenmineraldichte** zu einer Erhöhung des Frakturrisikos führt (22).
- Die Kosten pro Jahr betragen 176,62 Euro und liegen damit deutlich über die Kosten Desogestrel-haltiger Monopillen (Stand: 01.07.2024).

Neue Kombinationspille: Estetrol + Drospirenon

Estetrol wird während der Schwangerschaft in der fetalen Leber des Fetus gebildet und ist ab der neunten Schwangerschaftswoche im maternalen Blut nachweisbar. Seine physiologische Funktion während der Schwangerschaft ist allerdings noch unklar. Strukturell ist Estetrol den natürlichen Östrogenen Estron, Estradiol und Estriol sehr ähnlich. Estetrol hat einen einfachen Stoffwechselweg und wirkt selektiv in verschiedenen Geweben. Das niedrig potente Östrogen bindet im Gegensatz zu den meisten Östrogenen nicht mit hoher Affinität an das Plasma-Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG) und wird nicht über das Cytochrom P450 (CYP) metabolisiert – es zeigt daher nur begrenzte Auswirkungen auf die CYP-Enzyme (23, 24). In den Medien wurde Estetrol als „natürliches Östrogen“, „pflanzlich

Gutes Sicherheitsprofil

Der DRSP-Monopille wird ein gutes Sicherheitsprofil zugesprochen, weil „über das gesamte klinische Entwicklungsprogramm hinweg (> 20.000 Zyklen) keine einzige venöse Thromboembolie (VTE) auftrat“ (16). Letzteres ist richtig, lässt allerdings nicht die Schlussfolgerung zu, dass sich daraus ein gutes Sicherheitsprofil ableiten lässt. 20.000 Zyklen entsprechen etwa 1538 nach den Einschlusskriterien selektierten Studienteilnehmerinnen, die ein Jahr lang unter Studienbedingungen mit diesem Arzneimittel verhütet haben. Setzt man dies in Relation zum VTE-Risiko von DRSP-haltigen KOK mit Ethinylestradiol – 9–12 Fälle pro 10.000 Frauen pro Anwendungsjahr – ist schnell ersichtlich, dass die Anzahl der Studienteilnehmerinnen nicht ausreicht, um das VTE-Risiko des neuen Kontrazeptivum abschließend bewerten zu können.

21 Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen; [Stand: 26.10.2024]. Verfügbar unter: <https://www.adrreports.eu/de/index.html>.

22 Exeltis Germany GmbH. Fachinformation „Slinda 4 mg Filmtabletten“; Juni 2023.

23 Kolatorova L, Vitku J, Suchopar J, Hill M, Parizek A. Progesterone: A Steroid with Wide Range of Effects in Physiology as Well as Human Medicine. *Int J Mol Sci* 2022 Jul 20;23(14):7989. doi: 10.3390/ijms23147989.

24 Gérard C, Foidart JM. Estetrol: From Pre-clinical to Clinical Pharmacology and Advances in the Understanding of the Molecular Mechanism of Action. *Drugs R D*. 2023; 23(2):77-92. doi: 10.1007/s40268-023-00419-5.

25 Westphal, K. Verhüten mit der Pille? Aber natürlich! *Gynäkologie + Geburtshilfe* 2021; 26(5): 77.

hergestelltes Östrogen“, „pflanzliches Estetrol“ und „E4: an answer from nature“ bezeichnet (25, 26).

Das neue kombinierte Kontrazeptivum enthält 24 rosa Tabletten mit 14,2 mg Estetrol und 3 mg DRSP sowie vier weiße Placebotabletten. In den Fachkreisen wird es als eine „einzigartige Wirkstoffkombination“ und „Innovation“ beworben. Das neue Präparat soll „*vielversprechende Hinweise auf geringere Effekte auf Leber- und Hämostaseparameter und auf sehr gute Zyklusstabilität*“ haben. Zudem sollen die Anwenderinnen von den nicht kontrazeptiven Benefits von DRSP profitieren: also von seinen antiandrogenen und antimineral-kortikoiden Effekten (27).

Zulassung

Für die Zulassung wurden zwei multizentrische, offene, einarmige Phase-III-Studien vorgelegt, die in Europa und Russland (28) bzw. den USA und Kanada (29) durchgeführt wurden. Eingeschlossen wurden Frauen zwischen 18 und 50 Jahren (Europa/Russland) bzw. 16 und 50 Jahren (USA/ Kanada). Die Studiendauer betrug 13 Zyklen. Primärer Endpunkt war die kontrazeptive Wirksamkeit anhand des Pearl-Index; als sekundäre Endpunkte wurden die Zykluskontrolle und das Blutungsmuster evaluiert (Tabelle 6).

Die Mehrheit der in die Studie C301 (Europa, Russland) eingeschlossenen Frauen war 35 Jahre oder jünger (12,9 % waren > 35 Jahre), weiß (98,6 %), Nichtraucherinnen (84 %) mit einem BMI < 30 kg/m² (94 %). Etwa zwei Drittel (61 %) wechselten von einem anderen hormonellen Verhütungsmittel, das sie innerhalb der letzten drei Monate verwendet hatten. 39 % wurden als Neuanwenderinnen eingestuft, weil sie in den drei Monaten vor der ersten Dosis des Prüfpräparats keine hormonellen Verhütungsmittel nutzten, 25 % der Probandinnen hatten noch nie eine hormonelle Empfängnisverhütung verwendet. Die Ausschlusskriterien spiegelten die allgemeinen Kontraindikationen für hormonelle Verhütung wider, z. B. in Bezug auf Risiken für venöse Thromboembolien, Bluthochdruck, Diabetes und Leberanomalien.

Zykluskontrolle und Blutungsmuster

Die Häufigkeit geplanter Blutungen betrug 91,9–94,4 % pro Zyklus. Die mittlere Anzahl der Tage mit geplanten Blutungen lag bei 4,7 bis 6,1 pro Zyklus. Im Zyklus 1 hatten 23,5 % der Frauen ungeplante Blutungen/Spotting. Die Inzidenz der ungeplanten Blutungen und Spotting nahm mit jedem weiteren Zyklus kontinuierlich ab (Tabelle 7), sodass nach 12 Zyklen etwa 13 % der Frauen ungeplante Blutungen und Spotting hatten. Die durchschnittliche Anzahl der Tage mit ungeplanten Blutungen und/oder Schmierblutung über die Zyklen 2–12 betrug zwischen 3,4 und 3,9 Tagen pro Zyklus. Etwa 5,6–8,1 % der Frauen hatten gar keine Blutung pro Zyklus.

Sicherheit

In der nordamerikanischen Studie traten TEAE bei 61,0 % der Probandinnen auf. Schwerwiegende TEAE wurden bei 1,7 % (17 Frauen) berichtet. Diese klangen bis auf zwei Fälle ohne Folgeerscheinungen ab. Eine Frau erlitt eine Aneurismenruptur mit neurologischen Folgen. Bei einer Frau mit Hyperkaliämie war der Ausgang unbekannt. 113 Frauen (11,2 %) brachen die Studie vorzeitig ab, 100 (9,9 %) davon wiesen mindestens ein potenziell

26 Weber N. Neue Verhütungspille mit unklarem Thromboserisiko. Spiegel Gesundheit; 16.6.2021. Verfügbar unter: <https://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/angebliche-zaubersubstanz-in-kombipraeparat-drovelis-neue-verhuetungspille-mit-unklarem-thromboserisiko-a-d357c06f-a611-476a-81e7-d1fedbe0b838>.

27 Hebel B. FaktenSchmied präsentiert: Die Werbeanzeigen des Monats Juni 21; 1.7.2024. Verfügbar unter: <https://www.faktenschmied.de/blog/die-werbeanzeigen-des-monats-juni-21>.

28 Gemzell-Danielsson K, Apter D, Zatik J, Weyers S, Piltonen T, Suturina L et al. Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. BJOG 2022; 129(1):63-71. doi: 10.1111/1471-0528.16840.

29 Creinin MD, Westhoff CL, Bouchard C, Chen MJ, Jensen JT, Kaunitz AM et al. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. Contraception 2021;104(3):222–8. doi: 10.1016/j.contraception.2021.05.002.

Tabelle 6: Zulassungsstudien der Estetrol/Drospirenon-Kontrazeptivums (28, 29)

Studie	Design	Intervention	Endpunkte	Anzahl Patientinnen (> 35 Jahre)	Dauer der Studie	Einschlusskriterien	Pearl-Index (95 % CI)
MIT-Es0001-C301 (Europa, Russland)*	offene, einarmige multizentrische Studie	15 mg E4 / 3 mg DRSP (24 + 4 Placebo)	kontrazeptive Wirksamkeit, Zykluskontrolle und Blutungsmuster sowie Endometrium-sicherheit	1553 (200)	13 Zyklen à 28 Tage	gesunde Frauen, 18–50 Jahre	Gesamtpopulation: ¹ 0,41 (0,13–0,96) Methodenversagen: ² 0,25 (0,05–0,72) Methodenversagen und Anwendungsfehler: ³ 0,38 (0,12–0,89) Frauen zwischen 18 und 35 Jahren: 0,47 (0,15–1,11) Methodenversagen: ² 0,29 (0,06–0,83) Methodenversagen und Anwendungsfehler: ³ 0,44 (0,14–1,03)
MIT-Es0001-C302 (USA, Kanada)	offene, einarmige multizentrische Studie	15 mg E4 / 3 mg DRSP (24 + 4 Placebo)	kontrazeptive Wirksamkeit, Zykluskontrolle und Blutungsmuster	1864 (190)	13 Zyklen à 28 Tage	gesunde Frauen, 16–50 Jahre	Gesamtpopulation: ¹ 2,52 (1,68–3,64) Methodenversagen: ² 1,44 (0,82–2,34) Methodenversagen und Anwendungsfehler: ³ 2,30 (1,53–3,33) Frauen zwischen 18 und 35 Jahren: 2,65 (1,73–3,88) Methodenversagen: ² 1,43 (0,78–2,39) Methodenversagen und Anwendungsfehler: ³ 2,42 (1,58–3,54)

CI: Konfidenzintervall.

* Die Studie umfasste eine Populationspharmakokinetik-Teilstudie, um die Auswirkungen individueller Merkmale (z. B. Körpergewicht, Rasse, Rauchen und Nahrungsmittelaufnahme) auf die Pharmakokinetik von 15 mg E4/3 mg DRSP zu evaluieren.

¹ Nur Zyklen ohne andere Verhütungsmethoden und mit bestätigtem Geschlechtsverkehr.

² Methodenversagen: Zyklen mit Anwendungsfehlern wurden ausgeschlossen.

³ Methodenversagen und Anwendungsfehler: Als Risikozyklen waren die Zyklen definiert, in denen keine anderen Verhütungsmethoden angewendet wurden. Zyklen ohne bestätigten Geschlechtsverkehr sind nicht ausgeschlossen.

Tabelle 7: Häufigkeit der ungeplanten Blutungen/Spottings in der Studie MIT-Es0001-C301 (Europa, Russland) (29)

Zyklus	Gesamtanzahl Frauen, die noch in der Studie sind	Anzahl Frauen mit ungeplanten Blutungen / Spottings (%)
1	1507	354 (23,5 %)
2	1465	282 (19,2 %)
3	1436	250 (17,4 %)
4	1409	249 (17,7 %)
5	1361	238 (17,5 %)
6	1331	207 (15,6 %)
7	1287	170 (13,2 %)
8	1277	202 (15,8 %)
9	1245	182 (14,6 %)
10	1236	168 (13,6 %)
11	1209	155 (12,8 %)
12	1183	154 (13,0 %)

damit zusammenhängendes unerwünschtes Ereignis auf. Es wurden keine Fälle von VTE berichtet. Die Häufigkeit von Hyperkaliämie war niedrig: 5 Frauen (0,5 %) hatten eine asymptomatische Hyperkaliämie, die vom Prüfarzt als leicht eingestuft wurde und in keinem der Fälle zu Hospitalisierung führte.

In der europäischen Studie (Europa, Russland) traten TEAE bei 28,5 % der Frauen auf. Die Mehrzahl (63 %) war nicht schwer oder schwerwiegend. Die häufigsten TEAE waren Metrorrhagie (5,0 %), vaginale Blutungen (4,3 %), Akne (3,8 %) und Kopfschmerzen (2,8 %). 9,1 % der Frauen brachen die Studie vorzeitig ab aufgrund von TEAE; die häufigsten darunter waren Metrorrhagie (1,5 %), Akne (1,3 %) und vaginale Blutungen (1,0 %). Schwerwiegende TEAE wurden bei 13 Frauen (0,8 %) gemeldet, von denen nur eine VTE der unteren Extremitäten als behandlungsbedingt eingestuft wurde. Die VTE trat während des vierten Behandlungszyklus bei einer 32-jährigen weißen Frau mit einem BMI von 21,5 kg/m² auf, die in der Vergangenheit hormonell verhütet hatte (mehr als drei Monate vor der Aufnahme in die Studie). Sie hatte vor der Studieneintritt drei Jahre lang Escitalopram eingenommen und hatte keine anderen bekannten prädisponierenden Risikofaktoren. Nach Absetzen der Kontrazeption und antithrombotischer Behandlung kam es zu keinen Folgeerscheinungen.

Das VTE-Risiko unter der Kombination Estetrol/DRSP ist derzeit nicht abschließend zu bewerten. Deswegen wurde ein Hinweis in die Produktinformation aufgenommen, dass es bisher nicht bekannt ist, wie das Risiko im Vergleich zu KOK einzuordnen ist, die niedrig dosiertes Ethinylestradiol (< 50 µg) in Kombination mit Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten. Zudem wurde für Estetrol/DRSP auch eine Post-Marketing-Sicherheitsstudie beauftragt, deren Ergebnisse allerdings erst im Jahr 2029 erwartet werden (30).

In der EudraVigilance-Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen (21) finden sich zu Estetrol/DRSP fünf Meldungen von TVT und neun Meldungen von weiteren Thrombosen (Stand: 05.07.2024).

Verordnung hormoneller Kontrazeptiva

Das niedrige Risiko für VTE (tiefe Beinvenenthrombosen, Armvenenthrombosen, Hirnvenenthrombosen und Lungenarterienembolien) bei nicht schwangeren Frauen im gebärfähigen Alter (etwa zwei pro 10.000 Frauen und Anwendungsjahr) wird insbesondere durch hormonelle KOK (je nach Konzentration des Östrogens und Art des Gestagens) deutlich erhöht. Daher muss das individuelle VTE-Risiko jeder Patientin in die Beratung zur Auswahl geeigneter Kontrazeptionsmethoden einbezogen werden (4). Für nicht orale kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (z. B. Vaginalring, Kontrazeptionspflaster) konnte ebenfalls ein erhöhtes VTE-Risiko belegt werden (7). Die Anwendung von Gestagen-Monopräparaten mit Levonorgestrel oder Desogestrel erhöht das VTE-Risiko nicht entscheidend; für das Depot-Medoxyprogesteronacetat (sogenannte 3-Monatsspritze; DMPA) wurde in einer Studie ein erhöhtes VTE-Risiko gefunden (4). Für die DRSP-only-Pille liegen derzeit keine ausreichenden Langzeitdaten vor, die eine abschließende Bewertung erlauben würden.

³⁰ European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Drovelis® (Estetrol/Drospirenone) Assessment Report. Procedure No. EMEA/H/C/005336/0000; Amsterdam, 21.3.2021. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/drovelis>.

Zusammenfassung Estetrol/Drospirenon

- Das neue kombinierte orale Kontrazeptivum (KOK) enthält mit Estetrol ein zuvor noch nie angewendetes Östrogen. Für Drospirenon (DRSP) in Kombination mit Ethinylestradiol ist ein erhöhtes Risiko für VTE bekannt. Wirksamkeit und Sicherheit entsprechen derzeit denen anderer KOK.
- **Pearl-Index:** 0,26-0,44 (Frauen zwischen 18 und 35 Jahren) bzw. 0,25-0,41 (Frauen zwischen 18 und 50 Jahren) (30)
- Das **Blutungsmuster** unter Estetrol/DRSP unterscheidet sich nicht wesentlich vom Blutungsmuster anderer KOK; insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung kann es zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- bzw. Durchbruchblutungen) kommen. 14 bis 20 % der Frauen in den Studien hatten ungeplante Blutungen/Spotting (30).
- Die **häufigsten Nebenwirkungen** sind Kopfschmerzen, Akne, Metrorrhagie, Übelkeit, Bauchschmerzen, Brustschmerzen, vaginale Blutungen, Dysmenorrhoe, Menorrhagie, Gewichtsschwankungen, Libidostörungen, Gemütskrankungen und -störungen (wie z. B. Affektlabilität, Ärger, euphorische Stimmung, Reizbarkeit, geänderte Laune und Stimmungsschwankungen) (31).
- DRSP ist ein Aldosteron-Antagonist mit kaliumsparenden Eigenschaften. **Hyperkaliämie** trat bei einigen Patientinnen mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung und gleichzeitiger Anwendung von kaliumsparenden Arzneimitteln in den Studien auf. In der Fachinformation wird empfohlen, während des ersten Behandlungszyklus den Serum-Kaliumspiegel bei Frauen mit einer Niereninsuffizienz und Kalium-Werten im oberen Normbereich vor Beginn der Einnahme sowie bei gleichzeitiger Anwendung von kaliumsparenden Arzneimitteln (z. B. Aldosteron-Antagonisten oder kaliumsparenden Diuretika) zu überwachen (31).
- Da für Estetrol-haltige KOK noch keine epidemiologischen Daten vorliegen, werden die **Gegenanzeigen für Ethinylestradiol-haltige KOK** auch für die Anwendung von Estetrol/ DRSP als anwendbar erachtet (31).
- Das **Risiko für VTE** während unter Estetrol/DRSP ist derzeit nicht abschließend zu beurteilen. Bei der Entscheidung, dieses Kontrazeptivum zu verschreiben, sollten die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Patientinnen, insbesondere im Hinblick auf VTE, berücksichtigt werden.
- Die Kosten pro Jahr betragen 185,58 Euro und liegen damit deutlich über die Kosten von Kontrazeptiva mit Levonorgestrel/Ethinylestradiol (Stand: 01.07.2024).

31 Gedeon Richter Plc. Fachinformation „Drovelis 3 mg/14,2 mg Filmtabletten“; März 2023.

Zur individuellen Abschätzung des VTE-Risikos ist laut S3-Leitlinie „Hormonelle Empfängnisverhütung“ (4) ein Screening auf Thrombophilie-Laborparameter nur sehr eingeschränkt hilfreich. Eine routinemäßige Durchführung von Thrombophilietestungen vor Verschreibung von Kontrazeptiva wird daher nicht empfohlen. Die Eigen- und Familienanamnese sowie konstitutionelle und dispositionelle Risikofaktoren müssen in die Beratung einbezogen werden, weil sie von großer Relevanz sind für die individuelle Abschätzung des VTE-Risikos im Rahmen einer Verordnung von Kontrazeptiva.

Dafür sind mindestens die folgenden Angaben zu erheben:

- Lebensalter
- Body-Mass-Index
- Rauchen (inklusive mittlerer Zigarettenkonsum pro Tag)
- bestehende bzw. absehbare Immobilität bzw. geplante große Operationen

- Eigenanamnese für VTE (inklusive potenzieller Auslöser zur Erkennung hormonassoziierter und unprovocierter Ereignisse)
- Familienanamnese für VTE (insbesondere Verwandte ersten Grades relevant; wobei sowohl das Lebensalter bei Auftreten der VTE, die Art der VTE sowie potenzieller Auslöser zur Erkennung hormonassoziierter und unprovocierter Ereignisse zu erfragen sind)
- bekannte Thrombophilieparameter in der Familie.

Mit diesen Angaben kann eine erste Orientierung über das generelle VTE-Risiko vorgenommen werden (3). Dafür werden in der S3-Leitlinie unterschiedliche Risikokonstellationen dargestellt und unter Berücksichtigung des VTE-Risikos Empfehlungen für den Umgang mit hormoneller Kontrazeption gegeben. So sollte ein Verzicht auf hormonelle Kontrazeption erwogen werden, bei:

- BMI > 35 kg/m²;
- Raucherinnen;
- gleichzeitigem Vorliegen von zwei Risikofaktoren aus Alter > 35 Jahre, BMI > 35 kg/m² oder Rauchen;
- positiver Eigenanamnese für VTE.

Die unterschiedlichen VTE-Risiken der einzelnen hormonellen Kontrazeptiva müssen bei der Verordnung berücksichtigt werden. Dabei sind insbesondere Kontrazeptiva mit niedrigerem VTE-Risiko vorzuziehen (6). Ein wesentlicher Punkt ist die Aufklärung der Patientin über mögliche Anzeichen und Symptome einer venösen bzw. arteriellen Thromboembolie.

Als behördlich beauftragtes Schulungsmaterial stehen derzeit eine aktuelle [Checkliste](#) für die Verschreibung hormoneller Kontrazeptiva sowie eine [Informationskarte](#) für die Patientinnen zur Verfügung.

Fazit für die Praxis

2021 wurden zwei neue Kontrazeptiva vermarktet und als besonders gut verträglich und vorteilhaft beworben. Bei beiden – der DRSP-only-Pille und der Kombinationspille mit dem neuartigen Estrogen Estetrol/DRSP – sind derzeit die beworbenen „Vorteile“ nicht abschließend zu bewerten bzw. zu bestätigen.

Das mit dem Einsatz hormoneller KOK verbundene VTE-Risiko ist wesentlich von der Art des verwendeten Gestagens abhängig. Die unterschiedlichen VTE-Risiken der einzelnen hormonellen Kontrazeptiva müssen bei der Verordnung berücksichtigt werden. Dabei sind insbesondere Kontrazeptiva mit niedrigerem VTE-Risiko vorzuziehen. DRSP bedingt in KOK mit Ethinylestradiol ein höheres Risiko für VTE als Kombinationspräparate mit Gestagenen der zweiten Generation wie Levonorgestrel und Norethisteron. Um das VTE-Risiko für DRSP als Monopräparat und als KOK mit Estetrol zu evaluieren, und insbesondere dieses im Vergleich zu anderen hormonellen Kontrazeptiva einzuordnen, fehlen derzeit Langzeitdaten bzw. Daten aus der breiteren Anwendung unter „Alltagsbedingungen“ außerhalb von Studien. Die Patientinnen müssen bei einer Verordnung darüber aufgeklärt werden.

Interessenkonflikte

Die Autorinnen geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

PD Dr. med. Katrin Farker, Jena

Alzheimer-Antikörper erhält keine Zulassung – ein patientenorientierter Beschluss der EMA

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA hat dem Hype um Amyloid-Antikörper in Teilen der Alzheimer-Szene und dem damit verbundenen öffentlichen Druck standgehalten und im Juli 2024 eine Empfehlung gegen die Zulassung von Lecanemab (Leqembi®) zur Behandlung der Alzheimer-Demenz ausgesprochen (1). Er begründete diese Entscheidung mit Art und Schweregrad der Nebenwirkungen, die den klinischen Nutzen nicht aufwögen. Das ist eine gute Nachricht – vor allem für die Patientensicherheit.

Lecanemab bei Alzheimer-Demenz

Lecanemab ist ein humanisierter Mausantikörper vom Typ Immunglobulin-G1k, der Protofibrillen erkennt und die Ablagerung von Beta-Amyloid in den betroffenen Hirnarealen verhindert. Wie viele andere therapeutische monoklonale Antikörper (mAb) wird er gentechnisch in Ovarialzellen des Chinesischen Zwerghamsters (CHO-Zellen) hergestellt.

Kritisch sah der CHMP vor allem die Amyloid-assoziierten Bildgebungsanomalien (amyloid-related imaging abnormalities, ARIA) (1). Das ist eine sehr zurückhaltende Beschreibung besorgniserregender Beobachtungen: In der Zulassungsstudie traten bei 17 % der Probanden lokale Hirnschwellungen und Mikroblutungen auf. Auch wenn die meisten Fälle symptomlos verliefen, zeigten einige der davon betroffenen Patienten und Patientinnen einen schwerwiegenden Verlauf. Wegen dieses Risikos müssen innerhalb der ersten 15 Behandlungsmonate alle drei Monate Kontrollen mit MRT erfolgen. Treten Auffälligkeiten im MRT oder auch symptomatische Beschwerden auf, muss die MRT-Kontrolle wöchentlich oder zweiwöchentlich erfolgen (2). Eine immense Belastung für die Patientin bzw. den Patienten – aber auch für die Gesundheitssysteme.

ARIA als unerwünschte Wirkung dieses therapeutischen Prinzips sind nicht neu. Bereits von den beiden anderen gegen Beta-Amyloid gerichteten mAb Aducanumab und Donanemab ist diese möglicherweise invalidisierende oder gar lebensbedrohliche Nebenwirkung bekannt. Aducanumab wurde 2021 von der FDA in einem umstrittenen Verfahren beschleunigt (**Accelerated Approval Pathway**) zugelassen (3), mit der Auflage eine weitere RCT zum Nachweis des klinischen Nutzens durchzuführen. Im Januar 2024 gab der Zulassungsinhaber bekannt, den Vertrieb von Aducanumab Ende 2024 aufzugeben und das Arzneimittel vom Markt zu nehmen. Gleichzeitig wurde die Phase-IV-Studie ENVISION zu dem Wirkstoff vorzeitig beendet (4). Donanemab wurde im Juli 2024 im Rahmen einer regulären Zulassung von der FDA zugelassen und befindet sich derzeit in der Prüfung durch die EMA.

Die Alzheimer Demenz ist ohne Zweifel eine schwerwiegende Erkrankung, für die es bis dato keine wirksame Behandlung gibt und für die daher ein therapeutischer Durchbruch sehnsüchtig erwartet wird. Die gegen Beta-Amyloid gerichteten Strategien wecken schon seit vielen Jahren große Erwartungen, da das therapeutische Prinzip grundsätzlich plausibel ist. Nachweislich lösen diese mAb Beta-Amyloid-Plaques auf, die bei Alzheimer Nervenfasern im Gehirn ummanteln und so für die kognitiven Einschränkungen der Alzheimer-Demenz verantwortlich sein sollen. Besäße nun einer der neuen Wirkstoffe auch eine patientenrelevante Effektivität, dürfte über die Vertretbarkeit der genannten Nebenwirkungen diskutiert werden.

Mühlbauer, B.

Literatur

- 1 European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 22-25 July 2024. Amsterdam, 26.7.2024. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-22-25-july-2024>.
- 2 Eisai Inc. Leqembi® (lecanemab-irmb) injection: Full prescribing information; Juli 2023. Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761269Orig1s001lbl.pdf.
- 3 Food and Drug Administration. Aducanumab (marketed as Aduhelm) Information; Silver Spring, 8.7.2021. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/aducanumab-marketed-aduhelm-information>.
- 4 Meglio M. Biogen Walks Away From Aducanumab to Prioritize Lecanemab and Alzheimer Disease Pipeline; NeurologyLive, 31.01.2024. Verfügbar unter: <https://www.neurologylive.com/view/biogen-walks-away-from-aducanumab-prioritize-lecanemab-alzheimer-disease-pipeline>.

Accelerated Approval Pathway

Lecanemab und auch Aducanumab wurden im Rahmen eines beschleunigten Zulassungsverfahrens (Accelerated Approval Pathway) zugelassen. Dieses Verfahren erlaubt der FDA, Arzneimittel für schwerwiegende Erkrankungen zuzulassen, für die ein ungedeckter medizinischer Bedarf (unmet medical need) besteht auf Grundlage klinischer Daten, die lediglich auf Surrogat-Endpunkten beruhen. Im Fall der monoklonalen Antikörper gegen Alzheimer-Demenz war der Surrogat-Endpunkt die Verringerung der Amyloid-Plaques im Gehirn, die einen klinischen Nutzen für die Patienten voraussagen sollte. Als Auflage zur beschleunigten Zulassung ist eine klinische Studie durchzuführen, die oft als Bestätigungsstudie (confirmatory study) bezeichnet wird, um den erwarteten klinischen Nutzen zu belegen. Auf Basis dieser Daten wird die Zulassung in eine reguläre Zulassung überführt. Dies erfolgte für Lecanemab im Juni 2023 auf Basis der finalen Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie CLARITY AD (5).

- 5 van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2023; 388(1):9–21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948.

Leider aber gehen die konstatierten patientenrelevanten Benefits über einen sehr geringen Effekt nicht hinaus. Dies wurde kürzlich in einem hervorragenden Kommentar von Espay et al. (6) anschaulich herausgearbeitet.

Für die klinische Verbesserung durch Lecanemab (Abbildung 1) wird eine Verringerung in der Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes (CDR-SB) angeführt, ein 18-Punkte-Score für die Bewertung der kognitiven Funktionen. Der durchschnittliche Baseline-Score von 3,2, entsprechend einer milden kognitiven Beeinträchtigung, verschlechterte sich innerhalb von 18 Monaten auf 4,86 unter Placebo und auf 4,41 unter Lecanemab (5).

Somit beträgt der absolute Unterschied 0,45 Punkte entsprechend einer relativen Reduktion von 27 %. Hier setzt die erste Kritik an: Dieser Unterschied ist weniger als die Hälfte dessen, was typischerweise von den Patienten als klinischer Effekt bemerkt werden kann (7). Umso fraglicher wird die klinische Relevanz der Effekte von Lecanemab, wenn man einen indirekten Vergleich mit Studien zu dem Acetylcholinesterase-Inhibitor Donepezil anstellt, in denen meist der verbreitete ADAS-Cog (Alzheimer Disease Assessment Scale – cognitive subscale) zur Bewertung herangezogen wurde. Die Verbesserung unter Donepezil im Vergleich zu Placebo beträgt durchschnittlich etwa 2,9 Punkte (8), während Lecanemab es im Placebovergleich auf 1,4 Punkte bringt, also auf knapp die Hälfte des Donepezil-Effektes (5).

Nach einem Cochrane Review sind selbst die Verbesserungen in den neurologischen Scores durch Donepezil nicht von einem relevanten Benefit bezüglich des klinischen Outcome und der Lebensqualität begleitet (9), was eine klinische Relevanz des Effektes von Lecanemab auf die neurologischen Scores fast schon ausschließen lässt.

6 Espay AJ, Kepp KP, Herrup K. Lecanemab and Donanemab as Therapies for Alzheimer's Disease: An Illustrated Perspective on the Data. *eNeuro* 2024; 11 (7). doi: 10.1523/ENEURO.0319-23.2024.

7 Lansdall CJ, McDougall F, Butler LM, Delmar P, Pross N, Qin S et al. Establishing Clinically Meaningful Change on Outcome Assessments Frequently Used in Trials of Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis* 2023; 10(1):9–18. doi: 10.14283/jpad.2022.102.

8 Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology* 1998; 50(1):136–45. doi: 10.1212/wnl.50.1.136.

9 Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6(6):CD001190. doi: 10.1002/14651858.CD001190.pub3.

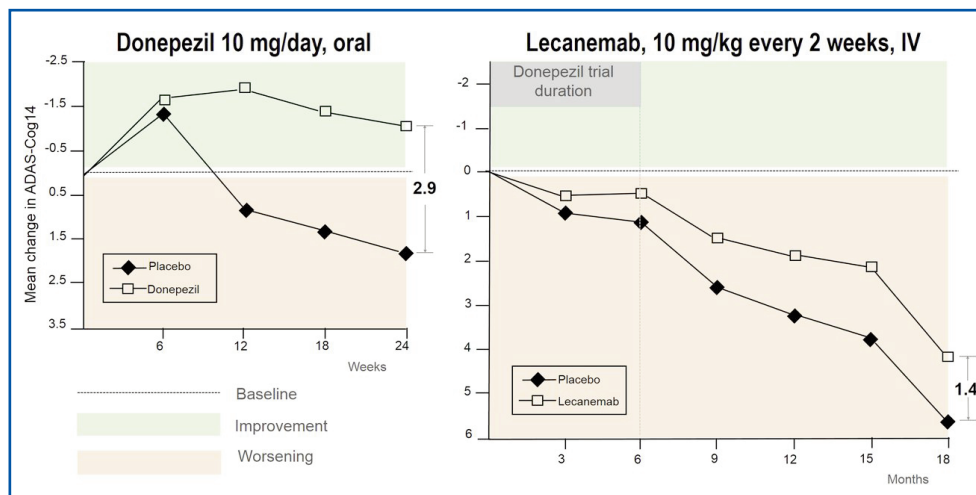


Abbildung 1: Vergleich der Wirksamkeit von Donepezil und Lecanemab gegenüber Placebo. Eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert wurde nur bei Donepezil beobachtet. In beiden Fällen deutet die visuelle Divergenz der Kurven auf die Möglichkeit eines größeren Nutzens über das kurze Zeitfenster der Studien hinaus hin. Adaptiert von Daten in (8) und (5).

IV: intravenös; ADAS-Cog: kognitive Subskala der Alzheimer's Disease Assessment Scale; Bereich 0–90, höher bedeutet schlechter. Der MCID für diese Skala beträgt 3 Punkte (6).

Fazit

Man kann dem CHMP bescheinigen, dass er seine Empfehlung gegen die Marktzulassung von Lecanemab mit sorgfältigem und differenziertem Blick auf die für die Patienten und Patientinnen relevanten Vor- und Nachteile ausgesprochen hat. Dies sieht sogar die Deutsche Alzheimergesellschaft so (10). Es bleibt zu hoffen, dass der CHMP auch bei der Bewertung von Donanemab dieselben Kriterien zugrunde legen und der Patientensicherheit oberste Priorität einräumen wird.

¹⁰ Deutsche Alzheimer Gesellschaft. Alzheimer Medikament Leqembi nicht zugelassen: Deutsche Alzheimer Gesellschaft zur Entscheidung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA); Berlin, 30.7.2024. Verfügbar unter: <https://www.deutsche-alzheimer.de/artikel/alzheimer-medikament-leqembi-nicht-zugelassen-deutsche-alzheimer-gesellschaft-zur-entscheidung-der-europaischen-arzneimittel-agentur-ema>.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

Wer evidenzbasiert argumentiert, bezieht sich auf den aktuellen Wissensstand aus Studien, nicht nur auf persönliche Erfahrungen oder auf die Meinung von Experten. Das bloße Zitat einer Studie ist aber noch keine evidenzbasierte Argumentation. Studien bieten keine unumstößlichen Wahrheiten, sondern Ergebnisse statistischer Analysen. Jeder Studientyp hat dabei spezifische Stärken und Schwächen. Diese Artikelreihe konzentriert sich auf klinische Studien, die experimentell Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln prüfen. In kurzen Beiträgen möchten wir Sie mit dem nötigen „Werkzeug“ ausstatten, um klinische Studien zu Arzneimitteln kritisch zu lesen und sich Ihre eigene, evidenzbasierte Meinung zu bilden.

Klinische Studien zu Arzneimitteln – Wo ist der Haken?

Studientypen – ohne Kontrolle geht nichts

Angenommen, Sie haben in Ihrem Strandurlaub unfreiwillig Kontakt mit einer Qualle gehabt. An Ihrem Rücken breitet sich ein tieferer, brennender Ausschlag aus. Doch Sie haben Glück im Unglück. Hilfsbereite Mitmenschen kommen auf Sie zu und bieten Ihnen eine Salbe an. Sie bedanken sich und stellen fest, dass Ihnen jeder zu einer anderen Salbe rät. Von wem nehmen Sie die Salbe an?

Einhart, N.

Dicheva-Radev, S.

1. Der Bademeister: „Ich nehme diese Salbe seit Jahren bei allen, die einen Quallenstich hatten. Damit ist der Hautausschlag ruckzuck weg.“
2. Der Eisverkäufer vom Strandkiosk: „Das trifft hier ständig jemanden. Wie oft ich schon Quallenstiche an diesem Strand gesehen habe! Am besten geht es den Leuten, die diese Salbe hier nehmen. Mit dem anderen Zeug sehen Sie nächste Woche noch verbrannt aus, aber damit sind Sie morgen wieder fit.“
3. Das Paar mit Kind: „Wir wurden letzte Woche alle am selben Tag von Quallen gestochen. Die Salbe von dem Bademeister hat nur für einen von uns gereicht, also haben wir in unserer Reiseapotheke gekramt, aber die Tube war auch schon halb leer. Unsere Vermieterin hatte zum Glück noch etwas in ihrem Schrank liegen. So kam es also, dass wir alle eine andere Salbe benutzt haben – und diese hier, die hat eindeutig am besten geholfen!“



© havoc/Adobe Stock | Qualle: Atlantik-Seenessel (*Chrysaora quinquecirrha*)

Jeder argumentiert hier unterschiedlich. Der Art und Weise ihrer Begründung entsprechen drei verschiedenen Studientypen. Arzneimittelstudien lassen sich durch zwei zentrale Merkmale unterscheiden:

1. Erhielten die Patienten das Arzneimittel im Rahmen der Studie (interventionelle Studie) oder im Rahmen der üblichen medizinischen Versorgung (Beobachtungsstudie)?
2. Erhielten alle Patienten das gleiche Arzneimittel (unkontrollierte Studie) oder gab es mindestens zwei Gruppen mit verschiedenen Behandlungen (kontrollierte Studie)?

Der Bademeister berichtet über mehrere Badegäste mit gleicher Behandlung (unkontrollierte Studie), der Eisverkäufer über die Beobachtung zweier Gruppen mit unterschiedlicher Behandlung (kontrollierte Beobachtungsstudie) und die Familie über den experimentellen Vergleich verschiedener Salben (kontrollierte Interventionsstudie). Unkontrollierte Studien werden auch „einarmige“ Studien genannt, da sie nur über einen Studienarm verfügen. Kontrollierte Studien können dementsprechend auch als „mehrarmige“ Studien bezeichnet werden.

Studientypen

Unkontrollierte Studie: Durch den Bademeister erhielten alle Badegäste die gleiche Salbe. Es lässt sich nicht beurteilen, ob diese Salbe besser wirkt als bloßes Abwarten. Möglicherweise wäre der Hautausschlag ohne die Salbe genauso schnell (oder sogar schneller) abgeklungen. Außerdem ist keine Aussage dazu möglich, ob die angewandte Salbe besser wirkt als andere Behandlungsoptionen. Unkontrollierte interventionelle Studien stehen typischerweise am Beginn der klinischen Arzneimittelprüfung (Tabelle 1). Diese Studien können auf häufige, schwerwiegende Unverträglichkeiten hinweisen, aber sie können keine belastbaren Aussagen zur Wirksamkeit des Arzneimittels treffen.

Tabelle 1: Studientypen

	Interventionelle Studie	Beobachtungsstudie
Unkontrollierte Studie	typischerweise Studien zu Beginn der klinischen Prüfung des Arzneimittels	Fallserie
Kontrollierte Studie	typischerweise Studien im späteren Verlauf der klinischen Prüfung des Arzneimittels	Kohortenstudie Fall-Kontroll-Studie

Kontrollierte Beobachtungsstudie: Der Eisverkäufer berichtet von seiner Beobachtung zweier (oder mehrerer) Gruppen von Badegästen, die unterschiedliche Salben gegen ihren Hautausschlag erhielten. Es gibt zwei Formen von Beobachtungsstudien: Der Eisverkäufer kann retrospektiv bei den Badegästen mit schneller Besserung des Hautausschlags erfragen, welche Salbe sie benutzt haben (Fall-Kontroll-Studie) oder prospektiv beobachten, wie es den Badegästen mit ihrer jeweils unterschiedlichen Behandlung geht, wenn sie erneut an seinen Kiosk kommen (Kohortenstudie) (Tabelle 1).

In beiden Fällen ist unklar, ob die miteinander verglichenen Gruppen ausreichend ähnlich sind. So ist es beispielsweise denkbar, dass Badegäste mit schwerem Hautausschlag eher in einer Arztpraxis Rat suchen, während Badegäste mit leichten Hautreaktionen eher verschreibungsfreie Salben oder Hausmittel nutzen. In diesem Fall würden die Badegäste,

die eine verschreibungspflichtige Salbe anwenden, möglicherweise länger über Beschwerden klagen als die Kontrollgruppe, obwohl ihre Salbe wirksamer ist – weil ihr Quallenstich zu Beginn deutlich schwerer ausgeprägt war als bei den Patienten der Kontrollgruppe. Bei Beobachtungsstudien muss deshalb überprüft werden, ob Kontroll- und Interventionsgruppe in allen relevanten Merkmalen übereinstimmen, d. h. in allen Merkmalen, die den Krankheitsverlauf oder die Wirksamkeit des Arzneimittels beeinflussen. Manche Merkmale sind jedoch schwer vollständig zu erfassen (z. B. nichtmedikamentöse Maßnahmen wie Kühlen) oder sie werden nicht berücksichtigt, weil ihre Relevanz nicht erkannt wurde (z. B. der Standort des Hotels). Bei Beobachtungsstudien verbleibt deshalb immer eine Restunsicherheit, ob der andersartige Krankheitsverlauf auf das Arzneimittel oder auf Unterschiede zwischen den Gruppen zurückzuführen ist.

Studienphasen bei der Zulassung von Arzneimitteln

Für die Zulassung von Arzneimitteln mit neuartigen Wirkstoffen sind (im Gegensatz zu Generika) klinische Studien vorgeschrieben, die in Phasen eingeteilt werden. **Phase-I-Studien** testen Arzneimittel bezüglich Pharmakokinetik und Verträglichkeit erstmalig am Menschen, allerdings an gesunden Probanden, also an Strandurlaubern OHNE Quallenstiche. Die Teilnehmerzahl ist in der Regel gering (< 100 Teilnehmer). In Phase-I-Studien erhalten häufig alle Probanden das gleiche Arzneimittel, dessen Dosis schrittweise gesteigert wird. Aussagen sind dann ausschließlich im Vorher-Nachher-Vergleich möglich. Es gibt aber auch mehrarmige Phase-I-Studien, die Pharmakokinetik und Verträglichkeit von verschiedenen Dosierungen des Arzneimittels testen. In **Phase-II-Studien** wird das Arzneimittel zum ersten Mal an Patienten (Strandurlauber MIT Quallenstichen) untersucht. Phase-II-Studien umfassen zumeist 50–500 Teilnehmer. Ihr wichtigstes Ziel ist die Bestimmung der optimalen Dosis des Arzneimittels. Phase-II-Studien vergleichen deshalb typischerweise verschiedene Dosierungen in mehreren Studienarmen miteinander. Wenn lediglich die Pharmakokinetik in einer speziellen Patientengruppe (zum Beispiel mit eingeschränkter Nierenfunktion) untersucht wird, können Phase-II-Studien allerdings auch einarmig konzipiert sein. In **Phase-III-Studien** soll die Wirksamkeit des Arzneimittels belegt werden und weitere Erkenntnisse über die Sicherheit gewonnen werden. Phase-III-Studien schließen deshalb deutlich mehr Patienten ein und haben in der Regel (mindestens) eine Kontrollgruppe, die keine oder eine andere Behandlung erhält. Bei seltenen Erkrankungen können Phase-III-Studien ausnahmsweise auch einarmig sein. Die Studienpatienten werden in diesem Fall zumeist mit Patienten aus einer Beobachtungsstudie verglichen, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung repräsentieren sollen. Auch wenn Phase-III-Studien häufig als „Zulassungsstudien“ bezeichnet werden, sind für die Zulassung die Ergebnisse aller Studien der Phasen I bis III erforderlich. **Phase-IV-Studien** finden nach der Zulassung des Arzneimittels statt und sind in der Regel nichtinterventionell und unkontrolliert. Sie können Erkenntnisse u. a. zur Wirksamkeit, Sicherheit und Kosteneffektivität liefern und vom Studiendesign her z. B. Anwendungsbeobachtungen, Registerstudien oder Post-Authorisation-Safety-Studien (PASS) sein.

Kontrollierte Interventionsstudie: Im dritten Beispiel erhielten die Familienmitglieder unterschiedliche Salben. Es ist anzunehmen, dass die Zuteilung nicht zufällig geschah: Möglicherweise entschied sich die Familie, die als erste verfügbare Salbe dem Familienmitglied zu geben, das die schwerste Hautreaktion hatte. Oder die Mutter hatte bereits gute Erfahrungen mit der Salbe in ihrer Reiseapotheke gemacht und wollte sie deshalb bei ihrem Kind anwenden. Vielleicht bekam aber auch der Vater, der an vielen Allergien litt, die in der Vergangenheit bewährte Salbe. In jedem Szenario hätten Merkmale, die sich höchstwahrscheinlich

scheinlich auf den Krankheitsverlauf auswirken (Schwere der Hautreaktion, Alter des Patienten, Vorerkrankungen), die Zuteilung der Behandlung beeinflusst. Ohne zufällige Zuteilung der Behandlung hat eine kontrollierte Interventionsstudie das gleiche methodische Problem wie die kontrollierte Beobachtungsstudie: Es ist unklar, ob die Unterschiede zwischen den Studienarmen durch das Arzneimittel oder durch Patientenmerkmale bedingt sind. In der Interventionsstudie kann jedoch dem Zufall das Zepter in die Hand gedrückt werden. Abgeleitet vom englischen „random“ (= zufällig) spricht man bei der zufälligen Zuteilung von „Randomisierung“. Die randomisierte kontrollierte Studie – oder auf Englisch „randomised clinical trial“ (RCT) – hat von allen Studientypen die höchste Aussagesicherheit.

Fazit

In der medizinischen Forschung gibt es verschiedene Arten von klinischen Studien. Je nach Studientyp unterscheidet sich die Aussagesicherheit der Studienergebnisse, d. h. die Sicherheit, mit der das Ergebnis der Studie wahr ist. Studien ohne Kontrollgruppe erlauben keine sichere Aussage zur Wirksamkeit oder Verträglichkeit von Arzneimitteln, denn es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf den natürlichen Krankheitsverlauf oder auf das Arzneimittel zurückzuführen sind.

Der nächste Teil der Serie wird sich damit beschäftigen, wie eine Randomisierung ablaufen sollte und warum Studienabbrüche die beste Randomisierung zunichtemachen können.

Interessenkonflikte

Die Autorinnen geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

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

Akutes Leberversagen nach Einnahme von Metamizol

Der Fall

Der AkdÄ wurde der Fall einer 28-jährigen Patientin gemeldet, die im Anschluss an eine Operation für einen Monat Metamizol zur Schmerztherapie erhielt. Als Vorerkrankung war eine Hashimoto-Thyreoiditis bekannt, die mit L-Thyroxin 75 µg substituiert wurde. Weitere Arzneimittel wurden nicht eingenommen, insbesondere kein Paracetamol. Etwa einen Monat nach Beendigung der Metamizol-Therapie stellte sich die Patientin mit Müdigkeit und Ikterus hausärztlich vor. Aufgrund stark erhöhter Transaminasen (GOT 1935 U/l, GPT 3092 U/l) erfolgte eine stationäre Einweisung. Bei Aufnahme bestand eine Gerinnungsstörung (INR 1,7) sowie eine Syntheseeinschränkung der Leber (Albumin 28 g/l). Die Leberbiopsie zeigte ausgedehnte Parenchymnekrosen mit hohem histologischem Aktivitätsindex (17/18). Eine Virushepatitis konnte bei negativen Antikörpertitern ausgeschlossen werden. Unter Prednisolon (zunächst 100 mg/Tag i.v., dann schrittweise Reduktion) fielen die Transaminasen innerhalb von einer Woche deutlich ab (GOT 438 U/l, GPT 1430 U/l). Nach drei Monaten hatten sich die Laborwerte trotz zwischenzeitlicher Beendigung von Prednisolon vollständig normalisiert und die Patientin war beschwerdefrei.

Das Arzneimittel

Metamizol ist auch unter der Bezeichnung Novaminsulfon oder unter dem Präparatenamen Novalgin® bekannt. Es ist ein nichtopioides Analgetikum und Antipyretikum aus der Gruppe der Pyrazolone. Die Verordnung von Metamizol in Deutschland nimmt seit 20 Jahren kontinuierlich zu (1, 2). Metamizol sollte laut Fachinformation nur bei starken Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen, Koliken und Tumorschmerzen angewendet werden (3). Die AkdÄ hat wiederholt auf das Agranulozytoserisiko unter Metamizol hingewiesen (4). Eine weitere, potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkung von Metamizol ist der arzneimittelbedingte Leberschaden (Drug induced liver injury, DILI). Ein Rote-Hand-Brief informierte 2020 über dieses Risiko (5). Der Rote-Hand-Brief war das Ergebnis einer umfassenden Überprüfung durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA). Bei einem Metamizol-bedingten DILI traten Symptome innerhalb weniger Tage bis Monate nach Behandlungsbeginn auf, häufig zusammen mit anderen Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Hautausschlag, Fieber) oder begleitet von Merkmalen einer Autoimmunhepatitis. Es wird ein immun-allergischer Pathomechanismus angenommen.

Metamizol sollte nur innerhalb der zugelassenen Indikationen verordnet werden. Aufgrund potenziell lebensgefährlicher Nebenwirkungen wurde in Deutschland die Indikation Metamizol-haltiger Arzneimittel bereits Ende der 1980er Jahre eingeschränkt auf (3, 6):

- akute starke Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen,
- Koliken,
- Tumorschmerzen,
- sonstige akute oder chronische starke Schmerzen, soweit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind,
- hohes Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht.

Einhart, N.

Rosien, U.

Literatur

- 1 Lübow C, Rotthauwe J, Behles C. Metamizol: schwerwiegende Nebenwirkungen – Update. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2022; Ausgabe 4: 24–8.
- 2 Böger R, Maas R. Symptomatische Behandlung von Schmerz, Fieber und Entzündung. In: Ludwig W-D, Mühlbauer B, Seifert R (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2023. Berlin: Springer-Verlag, 2023; 417–42.
- 3 Nattermann & Cie. GmbH. Fachinformation „Novalgin® Filmtabletten“; Oktober 2023.
- 4 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Aus der UAW-Datenbank: Agranulozytose nach Selbstmedikation mit Metamizol. Dtsch Arztebl 2023; 120(15): A-685–6.
- 5 Zulassungsinhaber von Metamizol-haltigen Arzneimitteln. Metamizol: Risiko für arzneimittelbedingten Leberschaden; Rote-Hand-Brief; 15.12.2022. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb-metamizol.pdf?__blob=publicationFile.
- 6 Schönhöfer P, Schaaber J. Berliner Weißwäscher – Neue Studie zur Metamizol-induzierten Agranulozytose mit alten Fehlern. Pharma-Brief 2015; Nr. 6:3–5.

Die Kausalitätsbewertung

Der histologische Befund ist sowohl mit einer Autoimmunhepatitis (AIH) als auch einer DILI nach Metamizol-Einnahme vereinbar. Zur Diagnose einer AIH würde die bekannte Autoimmunthyreoiditis passen, da diese mit autoimmunen Lebererkrankungen assoziiert ist (7). Außerdem waren initial das Serum-IgG (18,4 g/l) und antinukleäre Antikörper (1:160) leicht erhöht. Allerdings ließen sich keine AIH-spezifischen Antikörper nachweisen (SMA, LKM und SLA-Ak negativ). Der zeitliche Zusammenhang zwischen Metamizol-Therapie und Symptombeginn sowie der klinische Verlauf (rasche Besserung trotz frühzeitigem Ausschleichen und Beendigung der Glukokortikoidtherapie) sprechen aus unserer Sicht für eine DILI. Ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Leberschaden und der Einnahme von Metamizol erscheint deshalb wahrscheinlich.

Fazit

Die Indikation für Metamizol ist aufgrund seltener, aber lebensbedrohlicher Nebenwirkungen streng zu stellen. Metamizol ist nicht zugelassen zur Behandlung von leichten bis moderaten Schmerzen. Neben einer Agranulozytose kann unter Metamizol auch ein schwerer Leberschaden auftreten. Patienten sollten über Frühsymptome eines Leberschadens aufgeklärt werden. Hierzu gehören vor allem Allgemeinsymptome (Müdigkeit, Schwäche), gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Beschwerden im rechten Oberbauch) und Symptome eines Ikterus (gelbe Haut und Skleren, Dunkelfärbung des Urins). Bei einem Leberschaden unter Metamizol-Therapie darf Metamizol nicht erneut angewendet werden.

Interessenkonflikte

Die Autorin und der Autor geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

7 Zeng Q, Zhao L, Wang C, Gao M, Han X, Chen C et al. Relationship between autoimmune liver disease and autoimmune thyroid disease: a cross-sectional study. *Scand J Gastroenterol* 2020; 55(2):216–21. doi: 10.1080/00365521.2019.1710766.

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

Dr. med. Ulrich Rosien, Hamburg

Dieser Artikel wurde am 18. Juli 2024 vorab online veröffentlicht.

Falsch-positiver Test auf Amphetamin unter Methyldopa

Nachdruck aus: Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2024; Ausgabe 2: 4-9

Das Testen auf den Konsum von Drogen und Arzneimitteln mittels Immunoassays (Drogenscreening, Urinschnelltests) kommt heute häufig im klinischen Alltag, aber auch in Gesundheitsämtern und bei Polizeikontrollen zur Anwendung. Die immunchemischen Prüfverfahren basieren auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion und sind auf die Erfassung eines oder mehrerer Stoffe und/oder deren Metabolite ausgerichtet. Viele Arzneimittel und Nahrungsmittel, die gleichzeitig eingenommen bzw. konsumiert werden, können zu falsch-positiven Ergebnissen führen, die weitreichende gesundheitliche Folgen und rechtliche und soziale Konsequenzen für die Betroffenen haben können. Vom Betroffenen bestrittene positive Ergebnisse bedürfen einer Überprüfung mittels einer Bestätigungsanalyse. Anlässlich einer Fallmeldung an die AkdÄ geben wir einen Überblick über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu falsch-positiven Ergebnissen von Urinschnelltests.

Der Fall

Der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wurde der Fall einer 39-jährigen Patientin gemeldet, bei der bei einem routinemäßigen Urin-Drogenschnelltest im Rahmen einer amtsärztlichen Untersuchung zunächst der Nachweis von Amphetaminen positiv ausfiel. Es bestanden keine psychiatrischen oder Suchterkrankungen in der Anamnese und der Konsum wurde glaubhaft verneint. Die Patientin nahm aufgrund arterieller Hypertonie Methyldopa (1 x 1.000 mg), Metoprolol (1 x 11,88 mg) sowie L-Thyroxin ein. In der Untersuchung mittels Gaschromatografie wurden keine Amphetamine nachgewiesen. Nach Absetzen von Methyldopa wurde der Schnelltest auf Wunsch der Patientin wiederholt und fiel negativ aus.

Bewertung

In einer systematischen Literaturrecherche fanden sich zahlreiche Reviews und Fallberichte zu falsch-positiven Ergebnissen des Amphetaminscreenings durch die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln (1-8). In der Datenbank Micromedex findet sich folgender Hinweis: „Methyldopa may result in false-positive amphetamine urine screening due to mechanism unknown.“ (9).

Falsch-positive Ergebnisse durch die Einnahme von Methyldopa wurden in einer Studie explizit erwähnt (1). Hierbei wurden elektronische Gesundheitsdaten zu 698.651 Urindrogenscreenings mit zehn marktüblichen Drogentests in den USA als Datenbasis herangezogen. Anhand der bekannten Arzneimittelaufnahme wurden Hypothesen aufgestellt, welche kreuzreaktiven Wirkstoffe die Wahrscheinlichkeit eines falsch-positiven Tests auf Amphetamine oder Buprenorphin erhöhen könnten. Die potenzielle Kreuzreaktivität wurde als Odds Ratio aus einer logistischen Regression quantifiziert. Anschließend wurde die Kreuzreaktivität experimentell bestimmt, indem der fragliche Wirkstoff oder seine Metaboliten drogenfreiem Urin zugesetzt wurden, der dann mit jedem verfügbaren Test analysiert wurde. Für die Urintests auf Amphetamine zeigte sich eine potenzielle Kreuzreaktivität für u. a. Procainamid, Imatinib, Esmolol und Methyldopa. Dabei zeigten die meisten Me-

Dicheva-Radev, S.

Köberle, U.

Farker, K.

Bonnet, U.

Gundert-Remy, U.

Literatur

- Hughey JJ, Colby JM: Discovering Cross-Reactivity in Urine Drug Screening Immunoassays through Large-Scale Analysis of Electronic Health Records. *Clin Chem.* 2019;65(12):1522-1531. doi: 10.1373/clinchem.2019.305409.
- Mode K et al.: Guilty or not guilty? – False positive results of common medicines in drug tests: review and practical guide. *Folia Med Cracov.* 2023;63(2):107-134. doi: 10.24425/fmc.2023.145917.
- Blasius H: Urin-Drogentests vorsichtig interpretieren: Arzneimittel können falsch positive Ergebnisse auslösen. *Deutsche Apothekerzeitung* 26.05.2016 [Stand: 08.01.2024]. Verfügbar unter: www.deutsche-apo-theker-zeitung.de/daz-az/2016/daz-21-2016/urin-drogen-tests-vorsichtig-interpretieren.
- Schütz H et al.: Risiken beim Drogenscreening mit Immunoassays. *Dtsch Med Wochenschr.* 2004; 29(37):1931-1934. doi: 10.1055/s-2004-831365.
- Snozok CLH et al.: False-positive amphetamine results on several drug screening platforms due to mexiletine. *Clin Biochem.* 2018;58:125-127. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.05.013.
- Saitman A et al.: False-positive interferences of common urine drug screen immunoassays: a review. *J Anal Toxicol.* 2014;38(7):387-396. doi: 10.1093/jat/bku075.
- Rackow A, Knezevic S: Solriamfetol and m-Chlorophenylpiperazine Cause False Positive Amphetamine Results on Urine Drug Screening. *J Anal Toxicol.* 2023. doi: 10.1093/jat/bkad088.
- Battini V et al.: Psychiatric and non-psychiatric drugs causing false-positive amphetamines urine test in psychiatric patients: a pharmacovigilance analysis using FAERS. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2023;16(5):453-465. doi: 10.1080/17512433.2023.2211261.
- www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/deeplinkaccess; 2024 [Stand: 01.02.2024].

taboliten ähnliche Kreuzreaktivitätsprofile wie die jeweilige Muttersubstanz, mit einer Ausnahme: α -Methyldopamin (ein Metabolit von Methyldopa) zeigte eine Kreuzreaktion mit dem Amphetaminscreening, obwohl Methyldopa selbst und ein anderer Metabolit, 3-o-Methyldopa, keine Kreuzreaktivität aufwiesen. Die dafür erforderliche Konzentration wurde für α -Methyldopamin auf 13,6 $\mu\text{g/ml}$ berechnet.

Amphetamin gehört chemisch zur Stoffgruppe der Phenylethylamine und ist das α -Methyl-Homolog von Phenylethylamin, das selbst aus der Aminosäure Phenylalanin biosynthetisiert wird (2). Somit weist Amphetamin eine relativ einfache chemische Struktur auf, die Kreuzreaktivitäten mit ähnlichen chemischen Strukturen beim Drogenscreening mittels Immunoassays begünstigt, da es schwierig ist, Antikörper zu entwickeln, die spezifisch für Amphetamin und Methamphetamine sind. Amphetamin-Immunoassays sind die Screeningtests, die am häufigsten mit falsch-positiven Ergebnissen aufgrund der Anwesenheit anderer kreuzreagierender Substanzen assoziiert sind (10).

Methyldopa ist ein α -methyliertes Derivat der Aminosäure und Dopaminvorstufe Levodopa. Im ZNS erfolgt die Metabolisierung zu α -Methyldopamin und im nächsten Schritt zum pharmakologisch wirksamen α -Methylnoradrenalin. Methyldopa ist ein Agonist an zentralen postsynaptischen α_2 -Adrenozeptoren, was zu einer Hemmung der Sympathikusaktivität führt. Zusätzlich wird durch Stimulation von peripheren präsynaptischen α_2 -Adrenozeptoren die Noradrenalin-Freisetzung gehemmt (11). Dadurch sinken der Blutdruck, das Herzzeitvolumen und die Herzfrequenz. Durch Methyldopa können eine Reihe von Labortests gestört werden. In der Fachinformation methyldopahaltiger Arzneimittel werden u. a. folgende Beeinflussungen beschrieben (12):

- fälschlich hohe Werte für Katecholamine und/oder Vanillinmandelsäure bei fluorimetrischer Bestimmung in Urin und Plasma;
- falsch-positiver Schwartz-Watson-Test für Porphobilinogen;
- falsch-positive Glukosewerte bei der Kupferreduktionsprobe (Klinitest-Tabletten);
- fälschlich niedrige Werte für 5-Hydroxyindolessigsäure;
- Störung der Kreatininbestimmung mit alkalischer Pikrinsäure;
- Störung der kolorimetrischen SGOT-Bestimmung.

Oral verabreichtes Methyldopa wird variabel und unvollständig aktiv resorbiert. Die orale Bioverfügbarkeit wird durch Metabolisierung in Darmepithel und Leber (First Pass) eingeschränkt. Methyldopa wird zu etwa 16 Prozent an Plasmaproteine gebunden. Rund 40 Prozent der Dosis werden renal eliminiert, überwiegend als Sulfatkonjugat (ca. 50–70 %) und als unverändertes Methyldopa (ca. 25 %) (12). Ausgehend von einer maximalen Plasmakonzentration (c_{max}) von 0,95 mg/l ($t_{\text{max}} = 3,5$ h nach Einnahme von Presinol 250 mg) und $c_{\text{max}} = 2,05$ mg/l ($t_{\text{max}} = 4$ h nach Einnahme von Presinol 500 mg) erscheint die oben genannte Cut-off-Konzentration von 13,6 $\mu\text{g/ml}$ für den Metaboliten α -Methyldopamin (1, 13) durchaus erreichbar bei einer kontinuierlichen Einnahme, wie sie für Methyldopa in der Behandlung der arteriellen Hypertonie erforderlich ist (12).

Drogenscreening

Das Testen auf den Konsum von Drogen und Arzneimitteln mittels Immunoassays (Drogenscreening, Drogentests, Urinschnelltests) wird heutzutage im klinischen Alltag, aber

10 Moeller KE et al.: Clinical Interpretation of Urine Drug Tests: What Clinicians Need to Know About Urine Drug Screens. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(5): 774-796. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.12.007.

11 Lüllmann H et al.: Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen – Medikamente gezielt einsetzen: ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften, eine Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und Gesundheitspolitiker. 18., vollständig überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 2016.

12 Fachinformation zu „Presinol® 125 mg/250 mg/500 mg Filmtabletten“; Stand: 2008.

13 Myhre E et al.: Clinical pharmacokinetics of methyldopa. *Clin Pharmacokinet* 1982; 7(3):221-233. doi: 10.2165/00003088-198207030-00003.

auch in Gesundheitsämtern und bei Polizeikontrollen häufig verwendet. Immunchemische Prüfverfahren basieren auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion und sind auf die Erfassung eines oder mehrerer Stoffe und/oder deren Metaboliten ausgerichtet. Die Anwendung dieser Verfahren ist dann indiziert, wenn schnell und kostengünstig ein Hinweis über eine mögliche Einnahme von Substanzen einer Stoffgruppe erforderlich ist. Solche Tests sind beim Verdacht auf eine Intoxikation, als Screening auf einen Missbrauch und zur Abstinenzkontrolle bei bekannter Abhängigkeit relevant (14).

Drogentests können gesetzlich vorgesehen sein (z. B. bei Sportlern, Piloten, Lokführern, Schiffskapitänen, Berufskraftfahrern, Gefängnisinsassen) oder situativ angeordnet werden bei Personen, die an Kfz- oder Bootsunfällen oder Betriebsunfällen beteiligt waren oder im Straßenverkehr auffällig geworden sind. Auch bei Personen, die in einem gerichtlich verordneten Therapieprogramm oder in einem Entzugsprogramm sind, sowie im Zusammenhang mit einer Bewährung (um die Einhaltung der Abstinenz zu überwachen) werden solche Drogenscreenings durchgeführt. Auch können solche Tests für Tätigkeiten im öffentlichen Dienst oder Verbeamtungen erforderlich werden (3).

Sowohl bei Immunoassays als auch bei chromatografischen Bestimmungen mittels Gas-Chromatografie/Massenspektrometrie (GC/MS) müssen bestimmte Schwellenwerte (Cut-offs) verwendet werden. Dabei handelt es sich um willkürlich festgelegte Grenzwerte, ab wann ein Testergebnis als „positiv“ bzw. „negativ“ klassifiziert wird. Darüber hinaus kann auch die Sensitivität des Testsystems mit dem Cut-off gesteuert werden. Je nachdem, welches Testsystem mit welchem Cut-off zur Anwendung kommt, kann die Nachweisdauer der jeweiligen Substanz verlängert werden (10, 14).

Ein wesentlicher Nachteil der Immunoassays ist die Möglichkeit für Kreuzreaktionen der verwendeten Antikörper mit anderen, nicht relevanten Substanzen (Arzneimittel, Lebensmittel). Besonders betroffen sind die Testungen auf ganze Substanzklassen (z. B. Amphetamine, Benzodiazepine etc.). Daher ist es essenziell, für die Auswertung der Testergebnisse die sogenannten Kreuzreaktionslisten für das vom jeweiligen medizinischen Labor verwendete Immunoassay-Testsystem zu berücksichtigen. Diese Listen führen auf, mit welchen Substanzen sowie in welchen Konzentrationen der Immunoassay jeweils falsch-positive bzw. falsch-negative Ergebnisse liefert (3, 4, 6).

Screeningtests anhand eines schnellen qualitativen Urin-Immunoassays können falsch-positive und falsch-negative Ergebnisse haben. Positive Ergebnisse im Screeningtest können auf unerwünschte Kreuzreaktionen zurückzuführen sein und sollten durch eine zweite, meist chromatografische Methode (z. B. GC/MS) bestätigt werden. Die GC/MS ist ein direktes Nachweisverfahren, mit dem tatsächliche Substanzen (Drogen sowie Metaboliten) nachgewiesen und exakt quantifiziert werden können.

Falsch-negativ bedeutet, dass ein Test trotz des Vorhandenseins toxikologisch relevanter Substanzen ein negatives Ergebnis anzeigt. Bei falsch-positiven Ergebnissen fallen die Tests positiv aus, obwohl der angezeigte Wirkstoff im Untersuchungsmaterial nicht vorhanden ist. Solche Ergebnisse können folgenschwere Fehlschlüsse bedingen, wenn beispielsweise wegen eines fälschlicherweise angenommenen Rückfalls eine Therapie widerrufen, ein Strafverfahren eingeleitet oder eine invasive oder medikamentöse Behandlung (z. B. Hämoperfusion oder Antidotgabe) erfolgt (4).

14 Pfäffli M et al.: Urinschnelltests (Immunoassays) auf Drogen und Medikamente – Wissenswertes für den Arzt. Schweiz Med Forum. 2013;13(16):318-322; <https://boris.unibe.ch/44651/1/smf-01491.pdf>.

Falsch-positive Ergebnisse durch Arzneimittel

Die Einnahme von bestimmten Arzneimitteln oder bestimmten Lebensmitteln kann falsch-positive Ergebnisse bei den Screeningtests bedingen. So können Mohnsamen falsch-positive Ergebnisse beim Schnelltest auf Opioide bedingen. Pseudoephedrin, trizyklische Antidepressiva und Quetiapin können falsch-positive Ergebnisse für Amphetamine verursachen und Ibuprofen kann falsch-positive Ergebnisse für Marihuana bedingen (4).

Als prägnante Beispiele werden immer wieder genannt: die falsch-positiven Ergebnisse beim Testen auf LSD nach der Einnahme des Hustenmittels Ambroxol oder des Antidepressivums Sertralin oder die positiven Resultate beim Immunoassay für Amphetaminderivate nach der Einnahme von Süßstoffen (Cyclamat) (4). Zu falsch-positiven Ergebnissen bei der Opiatbestimmung kann es nach der Einnahme von Amitriptylin und Promethazin kommen, die auch im Rahmen von Entzug und Behandlung von Suchterkrankungen eingesetzt werden (3). Viele Immunoassays auf trizyklische Antidepressiva fallen falsch-positiv aus, wenn gleichzeitig das Antihistaminikum Diphenhydramin oder Phenothiazin-Psychopharmaka eingenommen werden (4).

SGLT-2-Hemmer und falsch-positiver Urintest auf Alkohol

Aktuell wird im The New England Journal of Medicine von einem Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 berichtet, bei dem der Urintest auf Alkohol positiv ausfiel, obwohl er seit zehn Monaten abstinent war.

Der Patient befürchtete, wieder ins Gefängnis zu kommen, weil vier kürzlich für das Bewährungsamt der Stadt durchgeführte Urintests positiv auf Alkohol waren, obwohl er seit zehn Monaten keinen Alkohol mehr zu sich genommen hatte. Ansonsten wiesen die Proben keine Spuren von illegalen oder nicht verschriebenen Substanzen auf. In seiner Primärversorgungsklinik wurden weitere Labortests durchgeführt, bei denen weder Ethanol noch Ethylglucuronid nachgewiesen wurden. Allerdings lag eine Glukosurie vor, die auf die Einhaltung der Empagliflozin-Therapie (20 mg einmal täglich) durch den Patienten hindeutete, die ihm fünf Monate zuvor zur Behandlung seines Diabetes mellitus verschrieben worden war. Nitrit- oder Leukozytenesterase-Werte waren nicht erhöht und eine Urinkultur zeigte > 50.000 KBE/ml gram-positive Organismen. Ein Anruf bei der städtischen Bewährungshilfe ergab, dass die Urinproben der Bewährungshilfe, die nur einmal täglich zur Untersuchung an ein externes Labor geschickt werden, vor dem Transport nicht gekühlt worden waren. Während der Test auf Alkohol in der Klinik ursprünglich negativ ausfiel, zeigte ein Wiederholungstest, nachdem die Probe 24 Stunden lang bei Raumtemperatur aufbewahrt worden war, tatsächlich ein positives Ergebnis, was auf einen Hauptverursacher hindeutete – mikrobielle Fermentation von Glukose im Urin.

Empagliflozin verbessert die Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes durch Reduktion der renalen Glukoserückresorption. Darüber hinaus wird die Natriumausscheidung erhöht und eine osmotische Diurese herbeigeführt. Die Glukosurie schafft optimale Bedingungen für eine mikrobielle Fermentation der Glukose zu Alkohol. Diese Interferenz ist aktuell nicht in den Fachinformationen von SGLT-2-Hemmern aufgeführt, sollte aber bei Urintestung auf Ethanol z. B. zur Abstinenzkontrolle bei Diabetespatienten berücksichtigt werden. Hierbei ist eine sachgerechte Probennahme und -lagerung essenziell, insbesondere weil auch eine Bestätigungsanalyse mittels spezifischer Verfahren (LC/MS) positiv ausfallen würde.

Ein Überblick der möglichen Kreuzreaktivitäten für gängige Urintests findet sich in der Literatur (2, 6, 10, 15). In der Tabelle sind Wirkstoffe zusammengefasst, die falsch-positive Ergebnisse in Urinschnelltests bedingen können. Es ist zu beachten, dass die Angaben zum

15 Brahm NC et al.: Commonly prescribed medications and potential false-positive urine drug screens. Am J Health Syst Pharm. 2010;67(16):1344-1350. doi: 10.2146/ajhp090477.

größten Teil aus experimentellen Studien und Auswertungen sowie von Fallserien stammen. Sie sind nicht immer klinisch validiert, wenn auch zu den meisten ein plausibler Mechanismus der Störwirkung vorliegt. Zudem ist das Auftreten und das Ausmaß der Kreuzreaktivität vom Produkttyp des Tests abhängig. Daher sind nicht alle Wirkstoffe in der Produktinformation aller Urintests angegeben, die beim Drogenscreening zur Anwendung kommen. Auf Vollständigkeit wird kein Anspruch erhoben.

Tabelle: Übersicht der Wirkstoffe, die falsch-positive Ergebnisse in Urinschnelltests bedingen können; Quelle: (2, 10, 14, 15)

Urinschnelltest auf:	Falsch-positive Ergebnisse möglich durch:
Amphetamine (Amphetamin oder Methamphetamin)	Amantadin, Aripiprazol, Atenolol, Atomoxetin, Bisoprolol, Bupropion, Ceftarolin fosamil, Chlorpromazin, Chloroquin, Cyclohexylamin (Metabolit von Cyclamat), Doxepin, Desipramin, Ephedrin, Esmolol, Fenfluramin, Fenofibrat, Fluoxetin, Imatinib, Labetalol, Mebeverin, Metformin, Methyldopa, Methylphenidat, Metoprolol, Mexiletin, Moxifloxacin, Ofloxacin, Perazin, Phenylephrin, Phenylpropanolamine, Procainamid, Promethazin, Propranolol, Pseudoephedrin, Ranitidin, Selegilin, Sertralin, Sildenafil, Tapentadol, Tetracain, Thioridazin, Tramadol, Trazodon, Trimipramin
Barbiturate	Ibuprofen, Naproxen
Benzodiazepine	Acetylsalicylsäure, Clonidin, Desipramin, Diphenhydramin, Efavirenz, Fluoxetin, Furosemid, Hydralazin, Indomethazin, Imipramin, Nicotinamid, Phenytoin, Pirfenidon, Promethazin, Propranolol, Riboflavin, Sertralin, Warfarin
Buprenorphin	Chloroquin, Dihydrocodein, Tramadol
LSD	Ambroxol, Fentanyl, Sertralin, Trazodon
Methadon	Clomipramin, Chlorpromazin, Diphenhydramin, Doxylamin, Quetiapin, Thioridazin, Verapamil
Opiate	Chinin, Dextromethorphan, Diphenhydramin, Doxepin, Doxylamin, Fluorchinolone (Ofloxacin, Levofloxacin), Phenothiazine, Quetiapin, Rifampicin
Phencyclidin	Dextromethorphan, Diphenhydramin, Doxylamin, Ibuprofen, Imipramin, Ketamin, Lamotrigin, Thioridazin, Tramadol, Venlafaxin
Tetrahydrocannabinol	Dronabinol, Diclofenac, Efavirenz, Ibuprofen, Naproxen, Pantoprazol, Promethazin, Raltegravir, Riboflavin, Rotigotin, Tolmetin
trizyklische Antidepressiva	Carbamazepin, Diphenhydramin, Quetiapin

Fazit

Eine positive Testung auf z. B. Amphetamin mittels Urinschnelltest bedeutet nicht unbedingt den Nachweis von Amphetaminen im Urin. Auch andere, vom verwendeten Testsystem miterfasste Substanzen, Arzneimittel oder Lebensmittel können dafür verantwortlich sein. Urinschnelltests basieren auf Immunoassays und liefern nur ein vorläufiges Ergebnis. Aufgrund des Einsatzes von Antikörpern und der beschriebenen Kreuzreaktionsproblematik sollte ein positives Drogenscreeningergebnis – insbesondere bei sensiblen bzw. rechtsmedizinischen Fragestellungen – mit einem chromatografischen Referenzverfahren bestätigt werden.

Interessenkonflikte

Die Autorinnen und der Autor geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

Dr. med. Ursula Köberle, MPH, Berlin

PD Dr. med. Katrin Farker, Jena

Prof. Dr. med. Udo Bonnet, Essen

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

Nebenwirkungen aktuell

Fournier-Gangrän unter SGLT-2-Inhibitoren

Der Fall	Ein 70-jähriger, adipöser (BMI 32,1 kg/m ²) Patient mit Diabetes mellitus Typ 2 und arterieller Hypertonie wurde mit Empagliflozin 10 mg/d sowie Metformin, Amlodipin, Benalpril, Hydrochlorothiazid und Bisoprolol behandelt. Nach längerer Anwendung von Empagliflozin entwickelte der Patient eine Fournier-Gangrän (nekrotisierende Faziitis des Perineums) mit Sepsis und katecholaminpflichtiger Kreislaufsituation. Er musste mehrfach operiert werden (unter anderem Ablatio testis und Skelettierung des Penis). Die intensivmedizinische Therapie umfasste unter anderem die Beatmung sowie die Gabe von Katecholaminen und Breitbandantibiotika.
Bewertung	Empagliflozin ist – wie Dapagliflozin und Ertugliflozin – ein SGLT-2-Inhibitor und hemmt den Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (Sodium-Glucose-Co-Transporter 2, SGLT-2), der maßgeblich für die Rückresorption von Glukose aus dem Urin verantwortlich ist. Daraus resultiert eine vermehrte Glukoseausscheidung im Urin und eine verbesserte Blutzuckerkontrolle (1). Eine Fournier-Gangrän ist eine bekannte Nebenwirkung von SGLT-2-Inhibitoren, über die bereits 2019 in einem Rote-Hand-Brief informiert wurde (2). Es handelt sich um eine seltene, aber potenziell lebensbedrohliche Infektion. Während üblicherweise vor allem Männer eine Fournier-Gangrän entwickeln, sind unter SGLT-2-Inhibitoren auch Frauen betroffen. Urogenitale Infektionen oder perianale Abszesse können einer Fournier-Gangrän vorausgehen (2).
Fazit	Die Fournier-Gangrän ist eine schwerwiegende und potenziell lebensbedrohliche Infektion, die während der Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren auftreten kann, und die eine unverzügliche, in der Regel stationäre Behandlung erfordert. Patientinnen und Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Schmerzen, Berührungsempfindlichkeit, Rötung oder Schwellung im Bereich der Genitalien oder des Perineums auftreten, die mit Fieber oder Unwohlsein einhergehen. Bei Verdacht auf Fournier-Gangrän muss die Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren abgesetzt und unverzüglich eine Behandlung (z. B. Antibiotika, chirurgisches Debridement) eingeleitet werden (1, 2).

Literatur

- 1 Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation „Jardiance® Filmtabletten“; Dezember 2023.
- 2 AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim International GmbH, Janssen-Cilag International N.V., Merck Sharp & Dohme B.V. Risiko einer Fournier Gangrän (Nekrotisierende Faziitis des Perineums) bei der Anwendung von SGLT-2-Inhibitoren („Sodium-Glucose-Co-Transporter 2 Inhibitors“). Rote-Hand-Brief; 21.1.2019.



© adrian_11e85 / Adobe Stock

AVP@baek.de

Neue Arzneimittelrisiken: Informationen der AkdÄ

Gemäß ihrem Statut erfasst und bewertet die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die ihr aus der Ärzteschaft gemäß der ärztlichen Berufsordnung mitgeteilt werden (müssen), und informiert die Ärzteschaft über die rationale und sichere Anwendung von Arzneimitteln. Im Newsletter *Drug Safety Mail* (DSM) wird auf aktuelle Themen der Arzneimittelsicherheit hingewiesen. Derzeit haben etwa 22.000 Personen den kostenfreien Newsletter abonniert.

Die Risikoinformationen aus dem ersten Halbjahr 2024, die mit einer DSM kommuniziert wurden, sind nachfolgend zusammengefasst. Sie lassen sich in drei Gruppen unterteilen:

- 1. Informationen zu einem spezifischen Risiko:** Grundlage hierfür sind Rote-Hand- oder Informationsbriefe, Informationen deutscher und internationaler Behörden und Institutionen sowie Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, die der AkdÄ gemeldet wurden (Tabelle 1).
- 2. Informationen zu Änderungen der Produktinformationen hinsichtlich Arzneimittelrisiken,** die sich aus der *Bewertung von Sicherheitssignalen* durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) ergeben. Über diese wird die Ärzteschaft in der Regel nicht gezielt informiert. Diese Empfehlungen müssen durch nachgeschaltete Institutionen bestätigt werden, bevor sie in die Fach- und Gebrauchsinformationen übernommen werden (Tabelle 2).
- 3. Informationen zu Änderungen der Produktinformationen,** die auf der *Bewertung von regelmäßig aktualisierten Berichten zur Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (PSUR Single Assessment, PSUSA)* durch den PRAC basieren. Diese Änderungen sind bereits beschlossen, die nationale Umsetzung erfolgt durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bzw. das Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Die AkdÄ informiert über Änderungen der Produktinformationen zu Arzneimitteln in der Zuständigkeit des BfArM (Tabelle 3).

Im ersten Halbjahr 2024 (Januar bis Juni) wurden 23 Drug Safety Mails versendet, 15 zu einem spezifischen Risiko (Tabelle 1), vier zu geplanten Änderungen der Produktinformation auf dem Boden von der Bewertung von Sicherheitssignalen durch den PRAC (Tabelle 2), sowie drei zu Änderungen der Produktinformation nach PSUSA (Tabelle 3). Eine Drug Safety Mail informiert über das Melden von Nebenwirkungen und wird in Tabelle 1 mit aufgelistet.

Die Tabellen enthalten die wichtigsten Inhalte der Risikoinformationen, orientierende Angaben zum Anwendungsgebiet sowie Links zu weiterführenden Informationen.

Köberle, U.

Dicheva-Radev, S.

Gundert-Remy, U.

Die **Produktinformation** umfasst alle behördlich genehmigten Informationen zu einem Arzneimittel, unter anderem die Fachinformation für Fachkreise und die Gebrauchsinformation („Packungsbeilage“) für Patientinnen und Patienten.

Tabelle 1: Informationen zu einem spezifischen Risiko

Anwendungsgebiet	Beschriebenes Risiko	Quelle
Aripiprazol		
Schizophrenie, bipolare Erkrankungen	Pathologisches Spielen und andere Impulskontrollstörungen: Betroffene und Betreuungspersonen sollten gezielt nach solchen Symptomen befragt werden. Ggf. Dosisreduktion oder Beendigung der Behandlung erwägen.	DSM 2024-02 Information der MHRA vom 18.12.2023
Fluorchinolone		
Antibiotika (Anwendungsbeschränkungen beachten)	Suizidalität und andere psychiatrische Reaktionen, die bereits nach der ersten Dosis auftreten können: Ggf. sollte das Flurchinolon abgesetzt und ärztlicher Rat gesucht werden. Vorsicht ist angezeigt bei Menschen mit psychiatrischen Vorerkrankungen.	DSM 2024-03 Information der MHRA vom 26.09.2023
Pseudoephedrin		
Behandlung von Schleimhautschwellungen der Nase und Nebenhöhlen (allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln)	Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES), reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom (RCVS): Kontraindikation bei schwerer oder unkontrollierter Hypertonie oder schwerer Nierenerkrankung. Bei verdächtigen Symptomen Anwendung sofort beenden und ärztlichen Rat suchen.	DSM 2024-04 RHB vom 15.02.2024
Valproat		
Epilepsie, bipolare Erkrankungen	Neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern, deren Väter in den drei Monaten vor der Zeugung mit Valproat behandelt wurden: Empfängnisverhütung während der Anwendung bis drei Monate nach Beendigung in Betracht ziehen.	DSM 2024-06 RHB vom 19.02.2024 siehe auch RHB vom 09.11.2018 zur Vermeidung einer Exposition in der Schwangerschaft
CAR-T-Zell-Therapien (Axicabtagen-Ciloleucl [Yescarta®]; Brexucabtagen autoleucl [Tecartus®]; Ciltacabtagen autoleucl [Carvykti®]; Idecabtagen vicleucl [Abecma®]; Lisocabtagen maraleucl [Breyanzi®]; Tisagenlecleucl [Kymriah®])		
Hämatologische Neoplasien	Verdachtsfälle von T-Zell-Lymphomen nach CAR-T-Zell-Therapien: Bei Verdacht sollte eine genetische Untersuchung der Tumorzellen erfolgen. Verdachtsfälle sollten gemeldet werden.	DSM 2024-07 Information des PEI vom 26.01.2024 siehe auch RHB vom 18.07.2024
Chlormadinon/Ethinylestradiol		
Kombinierte hormonale Kontrazeption	Leicht erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien: Höchstes Risiko im ersten Jahr der Anwendung und nach mindestens vierwöchiger Pause. Beachtung der aktuellen individuellen Risikofaktoren sowie des Thromboembolierisikos verschiedener kombinierter hormonaler Kontrazeptiva.	DSM 2024-08 RHB vom 23.02.2024 siehe auch RHB vom 30.09.2021 zu kombinierten hormonalen Kontrazeptiva
Paxlovid (Nirmatrelvir, Ritonavir)		
COVID-19	Wechselwirkungen mit bestimmten Immunsuppressiva: Ggf. Überwachung der Serumkonzentration des Immunsuppressivum; Kontraindikation der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und Arzneimitteln mit stark CYP3A4-abhängiger Clearance. Detail siehe Fachinformation von Paxlovid .	DSM 2024-11 RHB vom 21.03.2024
Pregabalin, Gabapentin		
Neuropathische Schmerzen, Epilepsie; Generalisierte Angststörung (Pregabalin)	Risiko für Entwicklung einer Abhängigkeit, auch bei therapeutischen Dosen. Bei gleichzeitiger Anwendung anderer zentralwirksamer Substanzen (einschließlich Opioiden) müssen die Patienten auf Anzeichen einer zentralen Dämpfung überwacht werden.	DSM 2024-12

Tabelle 1 (Fortsetzung): Informationen zu einem spezifischen Risiko

Anwendungsgebiet	Beschriebenes Risiko	Quelle
Atropinsulfat 100 mg Injektionslösung		
Antidot bei Vergiftungen mit Parasympathomimetika	Sichtbare Partikel in Lösung. Bei der Applikation muss ein Filter verwendet werden.	DSM 2024-13 RHB vom 03.04.2024
Melden von Nebenwirkungen: Wichtig für die Patientensicherheit		
Meldepflicht gemäß ärztlicher Berufsordnung	Berichte von Nebenwirkungen tragen zur Verbesserung der Arzneimittel(therapie)- und Patientensicherheit bei. Von besonderem Interesse sind (vermutete) Nebenwirkungen, die nicht in der Fachinformation aufgeführt sind, die schwerwiegend sind, die im Zusammenhang mit Arzneimitteln aufgetreten sind, die neu auf dem Markt sind, die bei sensiblen Patientengruppen (z. B. Schwangere, Kinder) beobachtet wurden.	DSM 2024-16
Orale Retinoide (Acitretin, Alitretinoin, Isotretinoin)		
Schwere Formen von Akne, chronischen Hautekzemen und Psoriasis sowie Keratinisierungsstörungen	Orale Retinoide sind stark teratogen und während der Schwangerschaft kontraindiziert. Bei Frauen im gebärfähigen Alter dürfen sie nur unter Berücksichtigung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms angewendet werden.	DSM 2024-17 RHB vom 02.05.2024 siehe auch RHB vom 03.09.2019
Irenat (Natriumperchlorat)		
U. a. verschiedene Formen der Hyperthyreose	Risiko einer Fehldosierung aufgrund einer abweichenden Dosierung in Präparat aus Österreich gegenüber Präparat aus Deutschland (unterschiedliche Wirkstoffmenge pro abgegebenem Tropfen)	DSM 2024-19 RHB vom 08.05.2024
Oncofolic (Folinsäure)		
Anwendung in Kombination mit 5-FU im Rahmen einer zytotoxischen Behandlung; Antidot von Methotrexat	Wegen sichtbaren Partikeln in einzelnen Chargen muss bis auf Weiteres ein Filter verwendet werden.	DSM 2024-21 (aktualisiert) RHB vom 14.05.2024 siehe auch DSM 2024-20 (veraltet)
Giapreza (Angiotensin II)		
Refraktäre Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock	Durchstechflaschen mit potenziell niedrigem Füllstand. Unterdosierung und langsamerer Wirkeintritt möglich.	DSM 2024-22 RHB vom 23.05.2024
Chlorhexidin		
U. a. Desinfektion der Haut vor medizinischen Eingriffen	Eine versehentliche Exposition der Augen gegenüber Chlorhexidin kann schwer Hornhautverletzungen und anhaltende Sehbehinderungen zur Folge haben. Chlorhexidin-haltige Präparate dürfen nicht mit den Augen in Berührung kommen.	DSM 2024-23 Information des BfArM vom Juni 2024 im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit (S. 15)
BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; DSM – Drug Safety Mail; MHRA – Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; PEI – Paul-Ehrlich-Institut; RHB – Rote-Hand-Brief		

Tabelle 2: Informationen zu geplanten Änderungen der Produktinformation infolge der Bewertung von Sicherheitssignalen durch den PRAC

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Diskutiertes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
PRAC-Sitzung vom 27.–30.11.2023 DSM 2024-01; Information der EMA vom 05.01.2024		
Axicabtagen-Ciloleucel	4.4 Warnhinweise	Multifokale progressive Leukenzephalopathie
Dabrafenib, Trametinib	4.8 Nebenwirkungen	Periphere Neuropathie
Pirfenidon	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Schwere Hautreaktionen, u. a. Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
PRAC-Sitzung vom 08.–11.01.2024 DSM 2024-05; Information der EMA vom 05.02.2024		
Amphotericin B, Lipidformulierungen	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Hyperkaliämie
Avatrombopag	4.4 Warnhinweise	Thrombotische/thromboembolische Ereignisse
Cefotaxim	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Schwere Hautreaktionen, einschließlich akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Cobimetinib; Vemurafenib	4.8 Nebenwirkungen	Stomatitis
PRAC-Sitzung vom 04.–07.03.2024 DSM 2024-14; Information der EMA vom 02.04.2024		
Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib	4.8 Nebenwirkungen	Erythema multiforme
PRAC-Sitzung vom 08.–11.04.2024 DSM 2024-18; Information der EMA vom 06.05.2024		
Adagrasib	4.4 Warnhinweise	Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCAR), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Immuncheckpoint-Inhibitoren: Atezolizumab; Avelumab; Cemiplimab; Dostarlimab; Durvalumab; Ipilimumab; Nivolumab; Nivolumab/Relatlimab; Pembrolizumab; Tislelizumab; Tremelimumab	4.8 Nebenwirkungen	Zöliakie, exokrine Pankreasinsuffizienz
Chlorhexidin zur Anwendung auf der Haut, indiziert für Desinfektion der Haut, sowie Fixkombinationen	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Persistierende Hornhautschädigung, dauerhafte Sehbehinderung; darf nicht mit Auge in Berührung kommen. Siehe auch DSM 2024-23 .
Ethambutol	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und andere schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCAR)
DSM – Drug Safety Mail; EMA – Europäische Arzneimittel-Agentur; PRAC – Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz		

Tabelle 3: Informationen zu geplanten Änderungen der Produktinformation aufgrund der Bewertung von regelmäßig aktualisierten Berichten zur Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (PSUR Single Assessment-Verfahren, PSUSA) durch den PRAC

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Diskutiertes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
Umsetzung der Beschlüsse durch das BfArM im Januar DSM 2024-09		
Abacavir/Lamivudin	4.4 Warnhinweise	Kardiovaskuläre Ereignisse (insbesondere Myokardinfarkt)
	Durchführungsbeschluss der Kommission vom 29.11.2023	
Abacavir	4.4 Warnhinweise	Kardiovaskuläre Ereignisse (insbesondere Myokardinfarkt)
	Durchführungsbeschluss der Kommission vom 29.11.2023	
Morphin, Morphin/Cyclizin	4.2 Dosierung, Art der Anwendung 4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen 4.8 Nebenwirkungen	Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch, Abhängigkeit), schlafbezogene Atemstörung, einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie, akute generalisierte exanthematische Pustulose, Funktionsstörung und Spasmus des Sphincter oddi mit erhöhtem Risiko für Gallenwegssymptome und Pankreatitis, Wechselwirkungen mit anderen, das Zentralnervensystem dämpfenden Stoffen mit Gefahr von Atemdepression, Hypotonie, Koma)
	Beschluss der CMDh vom 22.06.2023	
Lamotrigin	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen 4.9 Überdosierung	HLA*B-15:02 Allel bei Personen asiatischer Herkunft mit Risiko von Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse verbunden, motorische/phonetische Tics, Pseudolymphom, intravenöse Lipidtherapie bei Überdosierung
	Beschluss der CMDh vom 20.07.2023	
Flurbiprofen (systemische Anwendung, Anwendung in Mundhöhle, transdermale Pflaster)	4.2 Dosierung 4.3 Gegenanzeigen 4.4 Warnhinweise 4.6 Schwangerschaft	Maskierung von Symptomen zugrunde liegender Infektionen, Risiko einer verzögerten Behandlung
	Beschluss der CMDh vom 20.07.2023	
Apomorphin	4.3 Gegenanzeigen 4.5 Wechselwirkungen	Kontraindikation der gleichzeitigen Anwendung von Ondansetron
	Beschluss der CMDh vom 20.07.2023	
Pramipexol (Indikation Restless-Legs-Syndrom)	4.2 Dosierung 4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Augmentation (Symptomverschlechterung) bei Restless-Legs-Syndrom
	Durchführungsbeschluss der Kommission vom 05.01.2024	
Umsetzung der Beschlüsse durch das BfArM im Februar DSM 2024-10		
Gemcitabin	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen (SCAR), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), akuter generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
	Beschluss der CMDh vom 14.09.2023	
Paroxetin	4.8 Nebenwirkungen	Leukopenie
	Beschluss der CMDh vom 14.09.2023	

Tabelle 3 (Fortsetzung): Informationen zu geplanten Änderungen der Produktinformation aufgrund der Bewertung von regelmäßig aktualisierten Berichten zur Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (PSUR Single Assessment-Verfahren, PSUSA) durch den PRAC

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Diskutiertes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
Umsetzung der Beschlüsse durch das BfArM im März DSM 2024-15		
Tacrolimus (topische Darreichungsformen)	4.4 Warnhinweise	Anwendung bei Pyoderma gangraenosum nicht empfohlen
	Durchführungsbeschluss der Kommission vom 22.02.2024	
Omega-3-Säureethylester	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Vorhofflimmern, Vorsicht bei Anwendung bei Patienten mit bekannter Empfindlichkeit gegenüber Fisch oder einer Fischallergie, Pruritus, Urtikaria
	Beschluss der CMDh vom 11.10.2023 Beschluss der CMDh vom 11.10.2017	
Lomustin	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Patienten müssen ausdrücklich auf korrekte Dosierung hingewiesen werden. Thrombozytopenie
	Beschluss der CMDh vom 11.10.2023	
Salbutamol; Levosalbutamol	4.4 Warnhinweise	Anwendung bei Bedarf und nicht regelmäßig; übermäßige Anwendung kann Fortschreiten der Grunderkrankung verschleiern und zu verschlechterter Asthmakontrolle beitragen. Regelmäßige entzündungshemmende Therapie (z. B. inhalative Kortikosteroide) sollte auch dann weiter angewendet werden, wenn die Symptome nachlassen und kein Salbutamol oder Levosalbutamol benötigt werden.
	Beschluss der CMDh vom 11.10.2023	
Etoposid	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Erhöhtes Risiko für allergische Reaktionen bei Verwendung von Inline-Filtern, keine Verwendung von Inline-Filtern (nicht bei Etoposidphosphat; vgl. Rote-Hand-Brief vom 14.12.2023). Opportunistische Infektionen wie Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie
	Beschluss der CMDh vom 11.10.2023	
CMDh – Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human; DSM – Drug Safety Mail; PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee		

Die Drug Safety Mail ist ein kostenfreier Service mit wichtigen Informationen zur sicheren Anwendung von Arzneimitteln und kann [hier](#) abonniert werden.

Interessenkonflikte

Die Autorinnen geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Ursula Köberle, MPH, Berlin
ursula.koerberle@baek.de

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

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

Vor 20 Jahren

Was Ärztinnen und Ärzte vor genau 20 Jahren bewegte? Beiträge und Informationen dazu finden Sie im [AVP-Archiv](#).

Hier eine kleine Auswahl aus den Ausgaben des Jahres 2004:

Ausgabe 2/2004

Dr. Thomas Rau aus Hamburg machte den Vorschlag, Patienten mit einer felsenfesten Diagnose, bei denen die therapeutischen Bemühungen der ärztlichen Kollegen und Kolleginnen nicht recht fruchten, im Zweifel Vitamin C zu verordnen: *„Schadet ja nichts und ist auch nicht so teuer! In der Literatur wird sich schon Anhalt für einen therapeutischen Effekt bei Ihrem Patienten finden.“* Auch wenn bekanntlich der zweifache Nobelpreisträger Linus Pauling ein großer Vitamin-C-Verfechter war und schließlich über 90 wurde, sollte heute die medikamentöse

Behandlung rational und evidenzbasiert sein. Dies bedeutet, dass sich Ärztinnen und Ärzte auf den aktuellen Wissensstand aus Studien beziehen sollten. Aber wie erkennen sie, ob eine Studie „gut“ ist? Die dafür nötigen „Werkzeuge“ versuchen wir Ihnen in unserer neuen Artikelreihe „Klinische Studien zu Arzneimitteln – wo ist der Haken?“ (Seite 179) zu vermitteln.

Vor 20 Jahren ein neues therapeutisches Feld mit vielen Fragezeichen, heute nicht nur als Fertigarzneimittel zur Symptomverbesserung bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose zugelassen, sondern seit diesem Jahr auch noch legal als „Genussmittel“ zu konsumieren. Trotzdem ist die Wirksamkeit nur in einigen wenigen Indikationen belegt, wenn auch bei unterschiedlicher Qualität der Evidenz. Mehr dazu im WirkstoffAktuell: [Cannabisarzneimittel](#).

... was uns sonst noch auffiel

Stimmung, Sex und Vitamin C

Auch Sie haben sicherlich den einen oder anderen Patienten mit einer felsenfesten Diagnose – aber Ihre therapeutischen Bemühungen wollen nicht recht fruchten? Im Zweifel können Sie immer noch zum Vitamin C greifen. Schadet ja nichts und ist auch nicht so teuer! In der Literatur wird sich schon Anhalt für einen therapeutischen Effekt bei Ihrem Patienten finden. Und bei Erkältungen – da hilft's ja sicher, oder? Bekanntlich fand das auch Linus Pauling, und der war schließlich zweifacher Nobelpreisträger (1954 Chemie, 1962 Friedensnobelpreis) und ist über 90 geworden (1).

Die Literaturdatenbank PubMed des National Institut of Health (NIH) liefert mit der Suchabfrage "(vitamin C[MH] OR Ascorbic Acid[MH]) AND (randomised OR randomized) AND clinical trial" 343 Arbeiten, von denen schon eine zu Ihrem Patienten passen wird und zumindest ein positives Teilergebnis gezeigt hat. Na ja, randomisiert muss es ja nicht unbedingt sein und flugs sind es schon mehr als 1200 Arbeiten – da ist dann bestimmt was dabei (2)!

Wer hat nicht schon mal Vitamin C, sei es in physiologischen (ca. 60–100 mg)

oder Megadosen (> 1 g), zu sich genommen in der Hoffnung, eine Erkältung zu vermeiden oder die Erkältungssymptome zu mildern? Aber gibt es im harten Sinne Evidenz dafür? Nun bemühen wir die Cochrane Library zur Frage der Vitamin-C-Therapie und -Prophylaxe des gemeinen Schnupfens (Common Cold). Ergebnis: Eine prophylaktische Gabe von Megadosen vermindert nicht die Häufigkeit von Erkältungsepisoden, wie eine Metaanalyse von 15 Studien mit 6245 Patienten zeigt (3). Aber wie steht es mit der Schwere oder der Dauer einer Erkältung? Die Schwere lässt sich nicht



Arzneiverordnung in der Praxis – Band 31 – Ausgabe 2 – April 2004 45

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Cannabinoide zur symptomatischen Behandlung der MS?

MS-Patienten neigen dazu, zahlreiche Therapien außerhalb der „Schulmedizin“ auszuprobieren. Daher stammen Einzelfallberichte, dass die Anwendung von Cannabis oder Cannabinoiden eine positive Wirkung auf Spastik, Tremor, Schmerzen und Blasenstörungen haben soll. Aus diesem Grund wurde in Großbritannien eine randomisierte, plazebo-kontrollierte Studie an 667 Patienten mit fortgeschrittener MS und Spastik durchgeführt (1). 211 Patienten erhielten einen oralen Cannabis-Extrakt, 206 wurden mit Delta-9-Tetrahydrocannabinol

(in den Vereinigten Staaten als Marinol® zugelassen) und 213 mit Plazebo behandelt. Die Behandlung erstreckte sich über 15 Wochen. Der primäre Endpunkt der Studie war eine Änderung der Spastik, gemessen mit der Ashworth-Skala. Für die Endanalyse standen 611 Patienten zur Verfügung.

Es fand sich kein signifikanter therapeutischer Effekt des Cannabis-Extraktes oder des synthetischen Cannabinoids auf den primären Endpunkt. Auf subjektiven Skalen gaben die Patienten allerdings

eine signifikante Verbesserung der Spastik und der Schmerzen an, während andere Symptome wie Blasenstörungen und Tremor nicht beeinflusst wurden. Für eine kritische Evaluierung der Studie muss allerdings angemerkt werden, dass hohe Plazebo-Effekte bestanden. So gaben 37% der Patienten, die Plazebo erhielten, eine signifikante Verbesserung ihrer Schmerzen und 46% eine signifikante Verbesserung der Spastik an. Darüber hinaus dürfte es kaum möglich sein, die aktive Behandlung tatsächlich zu verblinden. Zusammengefasst kön-

36 Arzneiverordnung in der Praxis – Band 31 – Ausgabe 2 – April 2004



Ausgabe 3/2004

Passend zum Beitrag auf Seite 176 widmete sich ein Artikel im Juli 2004 dem Thema Morbus Alzheimer. Auch damals hat das Thema die Öffentlichkeit aber auch Ärztinnen und Ärzte zunehmend beschäftigt, weil eine sechsmonatige Studie Memantin als Zusatz zu Donepezil geprüft hatte, bei Patientinnen und Patienten, die bereits seit mindestens sechs Monaten auf den Cholinesterasehemmer Donepezil eingestellt waren. Zu diesem Zeitpunkt war der Benefit der Kombinationstherapie fraglich, da ein kleiner Effekt lediglich für etwa 8–12 Wochen zu sehen war. Auch heute ist der simultane Einsatz beider Arzneimittel ein Off-Label-Use, da nie eine Zulassung dafür beantragt wurde oder weitere „Head-to-head“-Studien durchgeführt wurden.

Depression zählt immer noch als Risikofaktor für Myokardinfarkte. Patienten, die nach einem Myokardinfarkt unter Depression leiden, weisen ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Das gilt zwar bis heute, aber für die Gabe von Antidepressiva nach Myokardinfarkten liegt immer noch keine belastbare Evidenz vor. So zeigte eine Studie 2018, dass Antidepressiva nach Myokardinfarkt das Überleben eher verschlechtern. Eingeschlossen wurden 8911 Patienten dem nationalen Schweizer Register für akute Myokardinfarkte (AMIS Plus). Bei der Entlassung aus dem Krankenhaus erhielten 6,5 % davon ein Antidepressivum. Die Inzidenz von Schlaganfall und Herzinfarkten war zwar ähnlich nach einem Jahr, die Antidepressiva-Gruppe hatte aber ein signifikant schlechteres Überleben: die Gesamtmortalität lag bei 7,4 % im Vergleich zu 3,4 % in der Gruppe ohne Antidepressiva. In einem systematischen Review mit Metaanalyse von 10 RCT, in denen Antidepressiva mit Placebo/üblicher Versorgung bei Patienten nach akutem Koronarsyndrom verglichen wurden, zeigte sich 2020 kein Unterschied in der Gesamtmortalität, während Antidepressiva das Risiko für erneute Hospitalisierung verringerten. Bei Patienten mit Depression verringerten Antidepressiva im Vergleich zu Placebo bzw. der üblichen Behandlung zusätzlich die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Herzinfarkts.

Memantin und Donepezil bei mittelschwerem bis schwerem Morbus Alzheimer – eine neue amerikanische Studie

Das Thema Morbus Alzheimer beschäftigt die Öffentlichkeit und uns Ärzte zunehmend, so dass wir einen neuen Therapieansatz, wenn er auch nicht allzu vielversprechend ist, vorstellen wollen (1): Die zusätzliche Gabe von Memantin, einem NMDA-Rezeptor-Antagonisten, bei Patienten, die bereits seit mindestens sechs Monaten auf den Cholinesterasehemmer Donepezil eingestellt sind.

Donepezil (Aricept®) und Memantin (Axura®, Ebixa®) sind bei uns zur Behandlung des Morbus Alzheimer zugelassen. In den Empfehlungen zur Therapie der Demenz wurde Donepezil als „positive Aussage gut belegt“ eingestuft, während für die Wirksamkeit von Memantin noch nicht genügend Erkenntnisse vorlagen (2). Inzwischen publizierten jedoch Reisberg et al. eine Studie, die für Memantin bei mittelschwerem und schwerem Demenz vom Alzheimer-Typ zu einem positiven Ergebnis kommt (3).

In der hier dargestellten Arbeit wurde eine Kombination beider Substanzen untersucht. An der Studie nahmen insgesamt 404 Patienten mit mittlerem bis schwerem Morbus Alzheimer teil. Von diesen er-

hielten 203 Patienten randomisiert zusätzlich zu Donepezil Memantin, 201 zusätzlich Placebo. Memantin wurde ansteigend von 5 bis 20 mg/Tag gegeben. Es gab zwei primäre Zielkriterien, ein Test für kognitive Funktionen (SIB, Severe Impairment Battery, Skala von 0 bis 100) und ein Test für Aktivitäten im täglichen Leben (ADCS-ADL19, Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Life mit 19 Items, Skala von 0 bis 54). Sekundäre Zielkriterien waren weitere psychometrische Tests und das klinische Urteil (CIBIC Plus, Clinician's Interview-based Impression of Change Plus Caregiver Input).

Ergebnisse

Der erste Parameter, die kognitive Leistung, verbesserte sich unter Donepezil und Memantin von 78,0 auf 78,9 Punkte, während diese unter Donepezil und Placebo um 2,5 Punkte fiel. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Der zweite Parameter, Aktivität im täglichen Leben, blieb unter Donepezil und Memantin zunächst konstant und fiel dann um 2 Punkte, während der Score unter Donepezil und Placebo sofort um insgesamt 3,4

Punkte fiel. Der Unterschied war ebenfalls signifikant ($p = 0,03$). Von den Sekundärparametern ist die klinische Einschätzung (CIBIC Plus) am anschaulichsten. Das Urteil „gleich oder besser“ erhielten 45 % der Donepezil und Placebo- und 55 % der Kombinations-Patienten. Das entspricht einer NNT (number needed to treat) von zehn Patienten.

Bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit ergaben sich zwischen beiden Behandlungsgruppen nur geringe, statistisch nicht gesicherte Unterschiede. Die Autoren bezeichnen die meisten der beobachteten UAW als mild bis mäßig und sahen keinen eindeutigen Zusammenhang mit der Medikation.

Literatur

1. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT et al.: Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291:317–324.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie der Demenz. Arzneiverord-

58 Arzneiverordnung in der Praxis – Band 31 – Ausgabe 3 – Juli 2004



Das traurige Herz – oder antidepressive Behandlung nach Myokardinfarkt: Ja oder Nein?

Eine Depression ist ein eigenständiger Risikofaktor für das Auftreten eines Myokardinfarktes: Das Risiko verdoppelt sich annähernd. Bei bestehender ischämischer Herzerkrankung erhöht sich bei Depressionen das Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sogar auf das Drei- bis Vierfache.

Auf der anderen Seite leiden ca. 15–23 % der stationär behandelten Patienten mit akutem Herzsyndrom unter einer Depression. Tritt eine Depression nach einem Myokardinfarkt auf, so ist dies ein Prädiktor für eine verlängerte Rekonvaleszenz und eine verminderte Lebensqualität. Zudem kann es zu erhöhten Kosten aufgrund eines verlängerten stationären Aufenthaltes kommen. Umso mehr verwundert es, dass nur eine kleine Minderheit dieser Patienten eine adäquate antidepressive Therapie erhält.

Luutonen et al. zeigten in einer Studie, dass 18 Monate nach Auftreten eines

Myokardinfarktes 34 % der Patienten depressive Symptome aufwiesen, ohne dass diese adäquat behandelt wurden. In anderen Studien gibt es eindeutige Hinweise darauf, dass bei Gabe von Antidepressiva, auch kombiniert mit Verhaltenstherapie, nach einem Myokardinfarkt die Depression deutlich verbessert werden konnte – allerdings nicht unbedingt auch die „harten“ kardiovaskulären Parameter. Ein Beispiel ist die ENRICH-Studie (Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease). Hier wurden zwei Therapiearme gebildet:

- Konventionelle Therapie (in den Kliniken übliche Standardtherapie bei Herzinfarkt)
- Konventionelle Therapie und Therapie mit einer medikamentösen und psychotherapeutischen Therapie der Depression.

In den kardiovaskulären Endpunkten oder dem klinischen Ausgang traten in beiden Gruppen mit ca. 24 % gleich häu-

fig die Ereignisse Tod oder erneuter nicht-tödlicher Myokardinfarkt auf. Der Beobachtungszeitraum betrug mindestens 18, im Durchschnitt 29 Monate.

Doch wie behandeln?

Die kognitive Verhaltenstherapie sowie die interpersonelle Psychotherapie bessern die Depressionen, sind aber teuer und stehen vielen Krankenhäusern nicht zur Verfügung. Bei den Antidepressiva bergen die älteren trizyklischen Antidepressiva (NSMRI) die Gefahr kardiotoxischer und pro-arrhythmogener Wirkungen und sind somit für die meisten der Patienten nach einem Herzinfarkt kontraindiziert. Auch die durch NSMRI bedingte orthostatische Dysregulation kann bei den in erster Linie älteren Patienten zum Problem werden. Trotz guter antidepressiver Wirkung der NSMRI ist bei der Behandlung depressiver Patienten eine Verschlechterung der kardiovaskulären Parameter, z.B. der linksventrikulären Ejektionsfraktion

52 Arzneiverordnung in der Praxis – Band 31 – Ausgabe 3 – Juli 2004



AMTS-Kongress: Vernetzen für eine optimale Arzneimitteltherapie!

Vor über 15 Jahren startete das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) den „Aktionsplan zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland“. Der Faktor „Sicherheit bei der Arzneimitteltherapie“ ist ein entscheidendes Element der Patientensicherheit. Der Aktionsplan setzt hier an und soll klären: Wie können wir Medikationsfehler verhindern und die Arzneimitteltherapie für Patientinnen und Patienten sicherer gestalten? Dabei ist die enge Zusammenarbeit zwischen den Gesundheitsprofessionen von großer Bedeutung – sie ist ein, wenn nicht sogar *der* entscheidende Faktor für die Arzneimitteltherapiesicherheit, kurz: AMTS!

Der „6. Deutsche Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie“, der vom 24. bis 25. Oktober 2024 im Langenbeck-Virchow-Haus in Berlin stattfindet, bietet die Gelegenheit, sich auf dem Gebiet der AMTS auszutauschen und auf den neuesten Stand zu bringen. Das ist *der* Kongress für AMTS im deutschsprachigen Raum, auf dem sich Ärztinnen und Ärzte, Apothekerinnen und Apotheker, Pflegefachpersonen, Patientenvertretungen, Forschende und Entscheidungsträger vernetzen und die AMTS gemeinsam voranbringen. Einen Schwerpunkt bildet in diesem Jahr die Digitalisierung, die mit ihren Werkzeugen neue Chancen für die interprofessionelle Zusammenarbeit bietet – sei es im Krankenhaus oder in der ambulanten Versorgung.

Wir laden Sie herzlich ein, sich ein Bild von aktuellen Entwicklungen im In- und Ausland, Herausforderungen und „Best Practices“ im Bereich AMTS zu machen. Der Wissenschaftliche Kongressbeirat, bestehend aus kompetenten Expertinnen und Experten auf dem Gebiet der AMTS, hat ein hochkarätiges Programm mit erstklassigen Vorträgen, interaktiven Workshops und Diskussionsrunden für Sie zusammengestellt. Werden Sie Teil des AMTS-Netzwerkes und nutzen Sie diese Gelegenheit für den direkten Austausch mit AMTS-Expertinnen und Experten.

Sichern Sie sich Ihren Platz beim Kongress – wir freuen uns auf Sie!

Ihre
Prof. Dr. Petra Thürmann
(Kongresspräsidentin)



© Helios Universitätsklinikum Wuppertal

Ihr
Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig
(Kongresspräsident)



© Oberländer/AkdÄ

6. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie

Nähere Informationen zu diesem interprofessionell ausgerichteten Kongress, der von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer, veranstaltet und vom BMG gefördert wird, finden Sie auf der Veranstaltungswebsite:

<https://www.patientensicherheit2024.de/>





Anmeldung willkommen

66

■ Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie

24.-25. Oktober 2024 | Berlin

www.patientensicherheit2024.de



Zum Programm



Zur Anmeldung

Gefördert durch:



aufgrund eines Beschlusses
des Deutschen Bundestages

Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ

Die AkdÄ führt regelmäßig Fortbildungsveranstaltungen zu aktuellen Themen der Arzneimitteltherapie und Arzneimittel(therapie)sicherheit durch. Diese Veranstaltungen werden mit Fortbildungspunkten anerkannt. Informationen dazu finden Sie unter:

<https://www.akdae.de/fortbildung/kalender>



Leitfaden der AkdÄ

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



Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) und Medikationsfehlern

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

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



Newsletter der AkdÄ

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

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

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



Stellungnahmen der AkdÄ

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

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

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



WirkstoffAktuell

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

Alle Ausgaben von WirkstoffAktuell finden Sie unter:

<https://www.akdae.de/anzneimitteltherapie/wa>



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

Sie blickt auf eine mehr als 100-jährige Tradition zurück und besteht seit 1952 in ihrer heutigen Form. Bis zu 40 ordentliche und rund 120 außerordentliche ehrenamtlich arbeitende Mitglieder aus allen Bereichen der Medizin bilden die Kommission. Mitglieder aus Pharmazie, Pharmakoökonomie, Biometrie und Medizinrecht ergänzen die medizinische Expertise. Aus den Reihen der ordentlichen Mitglieder wird ein fünfköpfiger Vorstand gewählt.

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

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

Impressum

Herausgeber

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

Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

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

Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik

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

Anschrift der Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
c/o Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
Telefon: 030 400456-500
Telefax: 030 400456-555
E-Mail: avp@baek.de
Web: www.avponline.de
ISSN 0939-2017



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

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

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

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

Die QR-Codes in diesem Heft wurden erstellt mit: <https://www.qrcode-generator.de>.

Die Zeitschrift, einschließlich ihrer Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funkübertragung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

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

© Bundesärztekammer 2024

