Herausgegeben von der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

AVP

Arzneiverordnung in der Praxis

Jahrgang 49 – Ausgabe 4
Dezember 2022

EDITORIAL
Paxlovid™ für alle? 160

DAS AKTUELLE THEMA
Standardzulassungen von ASS: Risiko für Fehldosierungen 162

THERAPIE AKTUELL
Systemische Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 bis unter 18 Jahren: Status quo der Empfehlungen 165
Behandlung der atopischen Dermatitis bei Vorschulkindern: Status quo der Empfehlungen 169
Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab zwölf Jahren mit eosinophiler Ösophagitis: Status quo der Empfehlungen 175
Behandlung von erwachsenen Patienten mit Huntington-Erkrankung 177
Paxlovid™ – Probleme im praktischen Einsatz 180
Chronisches Handekzem: aktuelle Empfehlungen zur Behandlung erwachsener Patienten 183

ÜBERSICHTSARBEITEN
Diabetes mellitus Typ 2: Behandlungsziele und Therapie 187

AUS DER PRAXIS – FÜR DIE PRAXIS
Rebound-Phänomen nach Einnahme von Paxlovid™ 199

FALLBERICHTE
Alpträume und optische Halluzinationen unter Atorvastatin 203

UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN
Übersicht über Risikoinformationen der AkdÄ aus dem ersten Halbjahr 2022 207

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

KURZMELDUNGEN AUS DER PHARMAKOVIGILANZ
Nebenwirkungen aktuell: Depression unter Etanercept 213

KRANKENHAUS AKTUELL
Mögliche Medikationsfehler: Paxlovid™ 214

BEKANNTGABEN DÄB
„UAW-News International“: Cholezystitis im Zusammenhang mit DPP-4-Inhibitoren (Gliptine) 220
„Aus der UAW-Datenbank“: Intraossäre Gabe von Lidocain zur Schmerztherapie bei pädiatrischen Patienten – eine nicht sachgerechte, potenziell gefährliche Off-Label-Empfehlung 223

KOMMENTARE
Antihypertensive Fixkombination: Nachlese 226

WAS UNS SONST NOCH AUFFIEL
Austauschbarkeit biologischer Arzneimittel innerhalb der EU bestätigt 227

IN EIGENER SACHE
Bundesärztekammer feiert 75-jähriges Jubiläum 229
Informationen der AkdÄ 230

Paxlovid™ für alle?

Zieschang, M.

"Bei COVID-19: Paxlovid™". Das ist die Überschrift eines „Informationsblattes" (1) für Apothekerinnen und Apotheker, welches als Beilage in Fachmedien zu finden ist. Erst weiter unten wird in deutlich kleinerer Schrift erläutert, dass diese Maxime nur für Personen mit einem positiven Corona-Test und hohem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf gelten soll. Auf der nächsten Seite wird dann aufgelistet, wer nach der Fachinformation von Paxlovid™ alles dazu gehören könnte: alle Patienten über 60 Jahre, unabhängig von Begleiterkrankungen; Raucher; Übergewichtige (BMI > 25); Diabetiker usw. Ähnliche „Informationsblätter" insbesondere auch zur Bevorratung und Abgabe von Paxlovid™ durch Ärztinnen und Ärzte findet man auf der Homepage des Zulassungsinhabers (2). Besonders brisant: eine plakative Wartezimmerkarte für Patientinnen und Patienten mit der Überschrift „Positiver Corona-Test – Was können Sie tun?", in der es heißt: „Auch wenn Ihre Symptome mild erscheinen, sollten Sie diese ernst nehmen. Der Verlauf einer Corona-Erkrankung ist nicht vorhersehbar. [...] Glücklicherweise gibt es inzwischen auch virushemmende Medikamente, die den Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen können."

Aber gerade die genannten Patientinnen und Patienten, die besonders von der Gabe profitieren sollen, erhalten oft viele Medikamente mit denen Paxlovid™ (Nirmatrelvir/Ritonavir) wechselwirken kann. Patienten, die keine Medikamente mit Interaktionspotenzial einnehmen, profitieren, wenn überhaupt, nur sehr viel seltener von der Gabe der Kombination Nirmatrelvir/Ritonavir. Wie soll man diese Problematik in einer vollen Hausarztpraxis eingehend mit den Patienten besprechen und Risiken und Nutzen in der Kürze der Zeit gegeneinander abwägen? Prof. Mühlbauer diskutiert diese Problematik kritisch in seinem Artikel „Paxlovid™ – Probleme im praktischen Einsatz" (auf Seite 180).

Ein weiterer Artikel (auf Seite 199) widmet sich dem Rebound-Phänomen nach Einnahme von Paxlovid™: Hat man eine COVID-19-Infektion mit Paxlovid™ abgemildert oder gar verhindert, kann es einige Tage nach Absetzen zu einem Wiederaufflammen der Infektion kommen. Dies kann nicht nur eine Bedeutung für die Erkrankung des Patienten selber, sondern auch für die Weiterverbreitung der Infektion haben. Ist ein Rebound-Phänomen nach Einnahme von Paxlovid™ wirklich häufiger als nach der Erkrankung selber? Was könnten mögliche Ursachen für diese Phänomen sein, was für Lösungsansätze bestehen?

Schließlich werden Einnahmefehler bei der Einnahme des Medikaments berichtet (auf Seite 214). Die Einnahme ist nicht ganz unkompliziert und 2 x täglich oder 1–0–1 als Vorschrift in der Kurve trifft nicht genau die Wirklichkeit: 2 Tabletten Nirmatrelvir morgens und 2 abends sowie je 1 Tablette Ritonavir morgens und abends sollen eingenommen werden. Das Nirmatrelvir wird in der Fachinformation und auf dem Blister von Paxlovid™ als „PF-07321332" bezeichnet, der zum Zeitpunkt der Zulassung gültige Wirkstoffname. Obwohl der Aufdruck in der Schachtel eindeutige Anweisungen zur Einnahme gibt, scheinen diese Umstände doch gelegentlich zu einer verminderten Dosierung zu führen.

Wir sind immer auf der Suche nach spannenden Themen und Artikeln. Unabhängig und transparent beschäftigen wir uns mit neuen Arzneimitteln oder neuen Indikationen unter dem Motto: Was ist bei der Arzneimitteltherapie für die niedergelassene Ärztin / den niedergelassenen Arzt interessant und wichtig zu wissen? Worauf muss besonders geachtet

Literatur

1 Bei Covid: Paxlovid TM. Pfizer 2022 Informationsblatt für Apothekerinnen und Apotheker. Beilage in der Deutschen Apothekerzeitung im November 2022.

2 https://www.pfizerpro.de/inhaltsuebersicht/materialien. Zugriff mit DocCheck-Kennung. Letzter Zugriff: 1. Dezember 2022.

werden? Aber auch für Krankenhausärztinnen und -ärzte wollen wir spannend bleiben und führen eine neue Rubrik ein: „Krankenhaus aktuell“, um explizit über aktuelle Themen und Probleme von Arzneiverordnungen im Klinikalltag, zu berichten. Sollte Ihnen eine wichtige Frage für diese Rubrik am Herzen liegen: Themenvorschläge sind uns jederzeit willkommen.

Interessenkonflikte
Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

Standardzulassungen von ASS: Risiko für Fehldosierungen

Dicheva-Radev, S.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bittet aktuell darum, dass Arzneimittel mit 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS), die sich auf Basis einer Standardzulassung im Verkehr befinden, nicht für die Thromboseprophylaxe verordnet werden – und auch nicht durch Apotheken abgegeben werden (1).

Standardzulassungen

Bestimmte Fertigarzneimittel können, sofern keine Gefährdung von Mensch und Tier zu befürchten ist, auf Grund von Standardzulassungen von der Zulassungspflicht freigestellt werden (§ 36 AMG). Standardzulassungen basieren auf Monografien, die das Bundesministerium für Gesundheit in Kraft setzt.

Vereinfacht bedeutet dies, dass diese Fertigarzneimittel nach einer allgemein gültigen Herstellungsanweisung produziert werden, die in der Monografie festgelegt wurde, und deswegen eine reguläre Zulassung nach AMG nicht erforderlich ist. In der Monografie sind zudem die genauen Wortlaute der Fach- und Gebrauchsinformation enthalten.

Die Nutzung einer Standardzulassung ist beim BfArM gemäß § 67 Abs. 5 AMG anzuzeigen, genauso wie Änderungen oder der Verzicht auf die Nutzung einer Standardzulassung. Standardzulassungen können von pharmazeutischen Unternehmern aber auch von öffentlichen und Krankenhausapotheken genutzt werden, um Arzneimittel herzustellen und in den Verkehr zu bringen.

Das Spektrum der aktuell gültigen Standardzulassungen ist sehr heterogen. Dazu gehören diverse Arzneiformen wie Salben, Lösungen und Tabletten aber auch pflanzliche Arzneitees. Beispiele dafür sind unter anderem Paracetamol-Zäpfchen und Tabletten, Zinksalbe, Ringerlösung, Codein-Tabletten, Ambroxol-Lösung und Atropin-Augentropfen (2).

Eine aktuelle Liste der gültigen Monografien für Standardzulassungen ist bei BfArM verfügbar (2).

Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure (ASS) zählt zu den nichtsteroidalen Analgetika/Antiphlogistika. ASS hemmt die Cyclooxygenasen und damit die Synthese von Prostaglandinen, Thromboxan A2 und Prostacyclin. Dadurch wirkt sie analgetisch, antipyretisch, antiphlogistisch und thrombozytenaggregationshemmemd.

ASS ist zugelassen zur Behandlung von Schmerzen und Fieber in folgender Dosierung:

- Erwachsene: 500–1000 mg ASS als Einzeldosis; 1500–3000 mg ASS als Tagesgesamtdosis.
- Kinder 6 bis 14 Jahre: 250–500 mg ASS als Einzeldosis; 750–1500 mg ASS als Tagesgesamtdosis.
- Jugendliche: 500–1000 mg ASS als Einzeldosis; 1500–3000 mg ASS als Tagesgesamtdosis.

In einer Dosierung von 100 mg pro Tag ist ASS zugelassen:

- zur Sekundärprävention von Myokardinfarkt;
- zur Vorbeugung kardiovaskulärer Morbidität bei Patienten mit stabiler Angina pectoris;

Literatur

1 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): ASS 100 mg Standardzulassungen: Risiko für Fehldosierungen: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2022/RI-acetylsalicylsaeure.html (letzter Zugriff: 14. Dezember 2022). Stand 4. Oktober 2022.

2 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Liste der aktuell gültigen Monografien für Standardzulassungen – Humanarzneimittel: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/ZulRelThemen/stdZul_und_Reg/aktuell_gueltige_liste_standardzulassungen_stand_030220 (letzter Zugriff: 14. Dezember 2022). Stand 3. Februar 2020.

- zur Vorbeugung einer Transplantatokklusion nach Koronararterien-Bypass-Chirurgie;
- bei instabiler Angina pectoris in der Anamnese, ausgenommen während der Akutphase;
- nach Koronarangioplastie, ausgenommen während der Akutphase;
- zur Sekundärprävention transitorischer ischämischer Attacken (TIA) und ischämischer zerebrovaskulärer Insulte (CVA).

Die Standardzulassungen mit ASS in der Stärke 100 mg weisen allerdings als alleinige Indikation **„Schmerzen und Fieber"** auf, im Gegensatz zu den regulär zugelassenen ASS-Präparaten in dieser Stärke, die ausschließlich **zur Thromboseprophylaxe** eingesetzt werden.

Werden entsprechende ASS-Standardzulassungen zur Thromboseprophylaxe eingesetzt, stehen den betroffenen Patienten jedoch keine adäquaten, d. h. auf die Thromboseprophylaxe bezogenen Dosierungshinweise in der Gebrauchsinformation zur Verfügung. Das birgt neben der möglichen Irritation der Anwendenden die Gefahr der potenziellen Fehldosierung (Überdosierung) durch die Patienten, da der Text der Gebrauchsinformationen *nur* die übliche Dosierung **als Analgetikum** für Kinder ausweist (ab 50 mg bis 600 mg täglich).

Das BfArM bittet daher darum, dass bei der ärztlichen Verordnung keine Arzneimittel, die sich auf der Grundlage einer Standardzulassung in Verkehr befinden, für die Thromboseprophylaxe verordnet und/oder durch Apotheken abgegeben werden.

Standardzulassung erkennen

Die Standardzulassungen für ASS verfügen alle über die gemeinsame Zulassungsnummer 1899.98.99. Diese Information findet man in der Fachinformation unter Punkt *8 Zulassungsnummer.* Zudem ist unter Punkt *9 Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung* die Angabe: Standardzulassung. Die Gebrauchsinformation beinhaltet leider keine Information, die das Arzneimittel als Standardzulassung kennzeichnet.

Zudem hat das BfArM eine aktuelle Liste der ASS-Arzneimittel veröffentlicht, die als Standardzulassung in der Stärke 100 mg in Deutschland verkehrsfähig sind (Tabelle 1) (1).

Tabelle 1: Als Standardzulassung in der Stärke 100 mg in Deutschland verkehrsfähige ASS-Arzneimittel (1)

Arzneimittel	Zulassungsnummer	Bemerkung
ASS accedo 100 mg Tabletten	1899.98.99	
ASS-phamos 100 mg	1899.98.99	
Apo ASS 100	1899.98.99	
ASS 100 mg Heumann	1899.98.99	
ASS 100 Hexal	1899.98.99	
Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg	1899.98.99	aktuell (Stand: August 2022) 21 Zulassungen von pharmazeutischen Unternehmern und Apotheken ohne weitere Differenzierung in der Bezeichnung

Verordnung von ASS

ASS-Tabletten (bis 300 mg/Dosiseinheit) als Thrombozytenaggregationshemmer sind für Erwachsene gemäß Arzneimittel-Richtlinie bei koronarer Herzkrankheit (gesichert durch Symptomatik und ergänzende nicht-invasive oder invasive Diagnostik) und in der Nachsorge von Herzinfarkt und Schlaganfall sowie nach arteriellen Eingriffen zu Lasten der gesetz-

lichen Krankenversicherung verordnungsfähig (3). Sie können daher regulär auf Muster 16 verordnet werden. Dabei sollte sichergestellt werden, dass keine Standardzulassungen zur Thromboseprophylaxe verordnet werden.

Interessenkonflikte

Die Autorin gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

3 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Arzneimittel-Richtlinie, Anlage I zum Abschnitt F Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen: Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-725/AM-RL-I-OTC-2022-05-04.pdf (letzter Zugriff: 14. Dezember 2022). 4. Mai 2022.

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

Systemische Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 bis unter 18 Jahren: Status quo der Empfehlungen

Schnuch, A.

Atopische Dermatitis

Atopische Dermatitis (AD, auch atopisches Ekzem und Neurodermitis) ist eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung und gehört zu den häufigsten Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. Sie zählt wie Heuschnupfen und Asthma bronchiale zu den atopischen Erkrankungen, die mit Produktion allergenspezifischer Ig-E-Antikörper einhergeht. Atopische Dermatitis tritt entsprechend häufig bei Personen mit atopischen Diathesen auf, die an Heuschnupfen oder Asthma leiden. Betroffen sind die oberen Hautschichten und Symptome sind unter anderem starker Juckreiz und trockene, schuppige und gerötete Haut. Erstmalig tritt die Erkrankung bereits im Säuglings- und Kleinkindalter auf und verläuft schubweise. Mit zunehmendem Alter klingen die Symptome bei den meisten Betroffenen ab. Die Lebenszeitprävalenz von Neurodermitis bei Kindern und Jugendlichen beträgt 14,3 % (1).

Behandlungsstandard mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 bis unter 18 Jahren

Für Jugendliche ab 12 bis unter 18 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen, stehen derzeit folgende Behandlungsoptionen zur Verfügung:

I. Für die Therapie der Neurodermitis zugelassene antiinflammatorische Medikamente:

Orale Glukokortikosteroide

Die *Kurzzeittherapie* (!) mit oralen Glukokortikosteroiden (d. h. wenige Wochen, Dosis ≤ 0,5 mg/kg KG Prednisolonäquivalent) zur Unterbrechung des akuten Schubes sollte vor allem bei der Therapie von erwachsenen Patienten eingesetzt werden. In Ausnahmefällen im Kindes- und Jugendalter, z. B. bei schweren Formen einer Neurodermitis, kann sie in Kombination mit einem Therapiekonzept für die Anschlussbehandlung erwogen werden. Wegen der Nebenwirkungen wird eine längerfristige Therapie der Neurodermitis mit systemischen Glukokortikosteroiden nicht empfohlen (2).

Ciclosporin A

Der Einsatz von Ciclosporin A kann zur kurz- und mittelfristigen Therapie der chronischen schweren Neurodermitis im Erwachsenenalter erwogen werden. Das Verhältnis von erwartetem Nutzen zu Risiken ist vor dem Hintergrund therapeutischer Alternativen individuell zu prüfen. Es wird eine Induktionstherapie empfohlen, wonach so lange mit einer wirksamen Dosis zwischen 2,5 und 5 mg/kg KG täglich behandelt wird, bis eine weitgehende Besserung der Dermatose erreicht worden ist. Anschließend wird empfohlen, die Dosis schrittweise zu reduzieren. Nach Ansprechen kann eine Dosisreduktion (um 0,5–1,0 mg/kg KG/Tag) auf die individuelle Erhaltungsdosis in zweiwöchigen Abständen empfohlen werden.

Aufgrund des Zulassungsstatus kann Ciclosporin A als First-line-Therapie bei der Indikation Systemtherapie der Neurodermitis eingesetzt werden (2).

Literatur

1 Robert Koch-Institut (RKI): Faktenblatt zu KiGGS Welle 1: Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Erste Folgebefragung 2009 – 2012: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/ KiGGS_W1/kiggs1_fakten_subj_gesundheit.pdf (letzter Zugriff: 16. August 2022). RKI, Berlin, 21. Juli 2014.

2 Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG): Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis], Entwicklungsstufe: S2k [ICD 10: L20.8, L20.9, L28.0]: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013_D_Dermatologische_Ges/013-027l_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2021-05.pdf (letzter Zugriff: 22. November 2022). AWMF-Registernummer: 013-027; Stand: Juni 2020.

Ciclosporin A ist auch bei Kindern und Jugendlichen mit Neurodermitis wirksam (3;4). In der Leitlinie zur Neurodermitis wird mit hohem Konsens empfohlen, dass Ciclosporin A auch zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen, die einen therapieresistenten, schweren Verlauf der Neurodermitis zeigen, als Therapieoption erwogen werden kann. Allerdings ist zu beachten, dass die Behandlung von Jugendlichen unter 16 Jahren ein Off-Label-Use ist (2). Da die Kurzzeit-Intervalltherapie, die mit geringeren kumulativen Dosen von Ciclosporin A verbunden ist, bei vielen Patienten ausreicht, wird bei dieser Indikation ein individuelles Vorgehen vorgeschlagen. Dazu gehört eine empfohlene Induktionstherapie, bei der so lange mit einer wirksamen Dosis zwischen 2,5–5 mg/kg KG/Tag behandelt wird, bis eine weitgehende Besserung der Dermatose erreicht worden ist. Nach Ansprechen kann eine Dosisreduktion um (0,5–1,0 mg/kg KG/Tag) auf die individuelle Erhaltungsdosis in zweiwöchigen Abständen durchgeführt werden (2).

Bei Ciclosporin A ist es nicht sinnvoll, eine Langzeitbehandlung der Neurodermitis durchzuführen. Bei gutem Ansprechen wird eine Therapieunterbrechung nach vier bis sechs Monaten empfohlen. Spätestens nach einer Dauer von zwei Jahren sollte ein Auslassversuch unternommen werden (2).

Die Einschränkung der Indikation bei vorbestehenden Erkrankungen (Niere, Hypertonie) sowie die Erhöhung von Infektions- und Karzinogenese-Risiko bei Langzeittherapie sind zu beachten. Bei Kindern und Jugendlichen wird ein individuelles Vorgehen vorgeschlagen (2;5).

3 Harper JI; Ahmed I, Barclay G et al.: Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. Br J Dermatol 2000; 142: 52-58.

4 Haw S, Shin MK, Haw CH: The efficacy and safety of long-term oral cyclosporine treatment for patients with atopic dermatitis. Ann Dermatol 2010; 22: 9-15.

5 Teva GmbH: Fachinformation „Ciclosporin Pro 25 mg Weichkapseln / Ciclosporin Pro 50 mg Weichkapseln/ Ciclosporin Pro 100 mg Weichkapseln / Ciclosporin Pro 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen“. Stand: August 2020.

Dupilumab

Der Einsatz von Dupilumab kann zur Therapie der chronischen, moderaten bis schweren Neurodermitis von Jugendlichen ab zwölf Jahren und bei Erwachsenen, die mit topischen Medikamenten alleine nicht ausreichend behandelt werden können, empfohlen werden. Bei manifesten ekzematösen Läsionen wird die Therapie mit Dupilumab in Kombination mit einer topischen antientzündlichen Behandlung empfohlen (2).

Der primäre Studienendpunkt der Zulassungsstudien zu Dupilumab war eine vollständige oder nahezu vollständige Abheilung der atopischen Dermatitis (d. h. Erreichen eines Investigator's Global Assessment(IGA)-Score von 0–1). Nach 16 Wochen konnte dieser bei lediglich 36–38 % der erwachsenen Patienten erreicht werden (2), also nicht einmal bei der Hälfte der Patienten. Somit zeigte Dupilumab nur eine mäßige Wirksamkeit.

Das Spektrum der Nebenwirkungen von Dupilumab war in diesen Studien relativ begrenzt: Lokalreaktionen nach Injektionen und Konjunktivitis (infektiöse und unspezifische Konjunktivitis) waren die häufigsten Nebenwirkungen im Vergleich zur Placebogruppe. Über schwere Nebenwirkungen wurde nicht berichtet (2).

Auch in der Phase-III-Studie zu Dupilumab bei Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis zeigte sich nach 16 Wochen eine mäßige Wirksamkeit: Lediglich ein Viertel (24,4 %) der 41 Teilnehmer hatte keine oder minimale klinische Zeichen der Krankheit (IGA-Score von 0–1). Die mit Dupilumab behandelten Patienten zeigten außerdem eine signifikante Verringerung des Juckreizes.

Sowohl die Wirksamkeit als auch das Sicherheitsprofil von Dupilumab war mit den Ergebnissen der Studien mit erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis vergleichbar.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle, Konjunktivitis sowie Herpesvirus-Infektionen (2).

Zur systemischen Therapie bei schweren Verlaufsformen gibt es für Kinder und Jugendliche ab sechs Jahren seit kurzer Zeit mit Dupilumab einen neuen, zugelassenen Wirkstoff.

Dupilumab (Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Fertigpen) ist unter anderem zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren AD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Bei Kindern von sechs bis elf Jahren ist Dupilumab zugelassen zur Behandlung einer schweren AD, wenn sie für eine systemische Therapie in Betracht kommen (6). Der rekombinante, humane, monoklonale IgG4-Antikörper Dupilumab ist spezifisch gegen die an Typ-I- und -II-Rezeptoren vorkommende Interleukin(IL)-4Rα-Untereinheit auf Immunzellen wie B- oder T-Zellen gerichtet und hemmt so die über IL-4 und IL-13 ausgelösten Reaktionskaskaden und wirkt antiphlogistisch und immunsuppressiv (6).

6 Sanofi-Aventis Groupe: Fachinformation „Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen". Stand September 2022.

Die Dosierung von Dupilumab beträgt bei Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) ab 60 kg Körpergewicht ebenso wie bei Erwachsenen 600 mg als Anfangsdosis, zwei Injektionen zu je 300 mg, gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen als subkutane Injektion. Jugendliche mit Körpergewicht unter 60 kg erhalten 400 mg als Anfangsdosis und 200 mg als Erhaltungsdosis. Kinder (sechs bis elf Jahre) erhalten bei einem Körpergewicht von 15 kg bis < 60 kg 300 mg (eine Injektion zu 300 mg) an Tag 1, gefolgt von weiteren 300 mg an Tag 15, und anschließend 300 mg alle vier Wochen. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 15 kg bis < 60 kg kann nach Ermessen des Arztes die Dosierung auf 200 mg alle zwei Wochen erhöht werden.

Die Sicherheit von Dupilumab wurde in einer Studie an 250 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD (AD-1526) untersucht. Das bei diesen Patienten bis einschließlich Woche 16 beobachtete Sicherheitsprofil von Dupilumab war mit dem Sicherheitsprofil in Studien bei Erwachsenen mit AD vergleichbar (6). Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab in Kombination mit topischen Kortikosteroiden bei Kindern wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (AD-1652) mit 367 Patienten im Alter von sechs bis elf Jahren über 16 Wochen untersucht (7).

7 Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D et al.: Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, dou-ble-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. J Am Acad Dermatol. 2020; 83: 1282-1293.

Upadacitinib

Mit Upadacitinib wurde kürzlich ein JAK-Inhibitor zur systemischen Therapie bei Jugendlichen ab zwölf Jahren und Erwachsenen zugelassen. Upadacitinib inhibiert selektiv und reversibel die Januskinasen (JAK)1, JAK2 und JAK3, sodass diese nicht mehr in der Lage sind, weitere durch Zytokine verursachte Aktivierungsvorgänge wie Phosphorylierung von STAT (Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription) durchzuführen. Dadurch wird die Transkription spezifischer Zielgene behindert, die unter anderem eine wichtige Rolle bei immunologischen und inflammatorischen Prozessen spielen (8).

8 AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG: Fachinformation „Rinvoq® 15 mg/ 30 mg/ 45 mg Retardtabletten". Stand: Juli 2022.

Upadacitinib (Rinvoq® 15 mg Retardtabletten) ist unter anderem zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren AD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen (8). Bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg beträgt die empfohlene Dosis von Upadacitinib

15 mg einmal täglich. Upadacitinib kann mit oder ohne topische Kortikosteroide angewendet werden. Topische Calcineurininhibitoren können für empfindliche Bereiche wie Gesicht, Hals, intertriginöse und Genitalbereiche verwendet werden.

Insgesamt wurden 344 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD in den drei Phase-III-Studien randomisiert und erhielten entweder 15 mg (n = 114) bzw. 30 mg (n = 114) Upadacitinib oder ein entsprechendes Placebo (n = 116) als Monotherapie oder in Kombination mit topischen Kortikosteroiden (8;9). Die Wirksamkeit war bei Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar. Das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen war in der Regel mit dem bei Erwachsenen vergleichbar, wobei die Raten einiger unerwünschter Ereignisse, wie unter anderem Neutropenie und Herpes zoster, dosisabhängig höher waren.

9 Silverberg JI, de Bruin-Weller M, Bieber T et al.: Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. J Allergy Clin Immunol. 2022; 149:977-987.e14.

II. Nicht zugelassene antiinflammatorische Arzneimittel

Eine besondere Gruppe bilden die für die Therapie der Neurodermitis nicht zugelassenen antiinflammatorischen Arzneimittel. Zu nennen wären: Azathioprin, Mycophenolatmofetil (MMF) und Methotrexat (MTX).

Azathioprin kann außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes als Off-Label-Use zur Therapie der chronischen, schweren Neurodermitis erwogen werden, wenn Dupilumab oder Ciclosporin nicht wirksam oder kontraindiziert sind (2).

Zum Einsatz von MMF bei Neurodermitis liegen keine randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien vor. Ähnlich wie MTX stellt auch MMF eine Off-Label-Therapiealternative bei der schweren Neurodermitis dar (2).

MTX wird häufig zur Behandlung der Psoriasis eingesetzt, zur Therapie der Neurodermitis ist es nicht etabliert, kann aber zur langfristigen Therapie der chronischen, schweren Neurodermitis erwogen werden (2).

III. Nicht zugelassene Biologika

Der Einsatz von Biologika, die nicht zur Therapie der Neurodermitis zugelassen sind, wird nicht empfohlen (2). Es ist aber zu erwarten, dass sich bei ausreichender Studienlage (insbesondere Vergleichsstudien) das Arsenal der Therapeutika zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit neuen Entwicklungen (z. B. Baricitinib, Tralokinumab) erweitern wird.

Auswahl der Behandlung von Jugendlichen ab 12 bis unter 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis

Die Therapie von Jugendlichen ab 12 bis unter 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen, sollte nach den folgenden Kriterien ausgewählt werden:

- Wie gut ist die **Wirksamkeit** des Arzneimittels für diese Altersgruppe belegt?
- Wie häufig treten **schwere Nebenwirkungen** auf?
- Wie eingeschränkt ist die **Behandlungsdauer**?

Es ist empfehlenswert, die Indikation zur Systemtherapie der Neurodermitis ausreichend zu dokumentieren, unter Bezug auf objektiven Schweregrad, subjektive Belastung und fehlendes Therapieansprechen anderer Maßnahmen (2).

Interessenkonflikte
Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

Behandlung der atopischen Dermatitis bei Vorschulkindern: Status quo der Empfehlungen

Rascher, W.

Atopische Dermatitis bei Kindern

Die atopische Dermatitis (auch atopisches Ekzem oder Neurodermitis) ist eine der häufigsten chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen, die sich in der Regel bereits im Kindesalter manifestiert. Die atopische Dermatitis (AD) ist häufig mit anderen Krankheitsbildern des atopischen Formenkreises (z. B. Asthma bronchiale) assoziiert. Die Ätiologie der Erkrankung ist nicht abschließend geklärt, es wird angenommen, dass genetische, immunologische und allergologische Vorgänge sowie verschiedenste Provokationsfaktoren (Trigger) eine Rolle spielen.

Das Krankheitsbild der AD entwickelt sich in 70 bis 85 % der Fälle vor dem fünften Lebensjahr, also bei Säuglingen, Kleinkindern und Vorschulkindern. Bis zum frühen Erwachsenenalter sind etwa 60 % der erkrankten Kinder symptomfrei (1). Spontanheilung ist jederzeit möglich. Allerdings entwickeln mindestens 30 % aller Kinder, die unter einer AD leiden, zumindest zeitweilig auch im Erwachsenenalter Ekzeme. Bei Kindern kann das Ekzem am Körper weit verbreitet sein und Kopf, Gesicht, Wangen sowie Arme und Beine betreffen, mit häufiger Beteiligung der ventralen Handgelenke und des Rumpfes. Mit zunehmendem Alter des Patienten neigen die Läsionen dazu, umschriebener und beschränkter auf die Arme und Beine zu sein, besonders die Kniekehlen und die Hände sind betroffen (3).

Die Hauptsymptome der AD sind starker Juckreiz und trockene Haut sowie Ekzeme, die bei Kindern insbesondere an den Wangen und den Streckseiten der Extremitäten und bei Erwachsenen typischerweise an den Beugeseiten der Extremitäten auftreten. Der Juckreiz ist ein wichtiges Kennzeichen der AD, und die Intensität des Juckreizes korreliert mit der Schwere der Erkrankung. Der Juckreiz wird durch Stress, Schwitzen aufgrund von körperlicher Aktivität oder Umgebungswärme und Feuchtigkeit verschlimmert. Pruritusbedingtes Kratzen führt zu Exkoriationen, Blutungen oder zur Bildung hämorrhagischer Krusten mit der Folge einer Lichenifikation (flächenhafte Verdickung der Haut mit vergröberter Hautzeichnung). Als Komplikationen der AD sind Infektionen durch Staphylococcus aureus, virale Infektionen oder Mykosen von besonderer Bedeutung (1).

Medikamentöse Behandlung

Die Therapie der AD richtet sich nach der Schwere und dem Ausmaß der Krankheit (Stufentherapie). Die Therapie beginnt grundsätzlich unabhängig von der Ausprägung und dem Stadium mit einer Basistherapie zur lokalen Behandlung der Haut (u. a. mit Harnstoff oder Glycerin) und einer Reduktion von möglichen Provokationsfaktoren (1-3). Die Basistherapie (Hautpflege) mit Pflegesalben, -cremes und -lotionen sowie Badeölen verhindert ein Austrocknen der Haut. Diese Therapie der Hautpflege muss regelmäßig bei AD, auch bei systemischer Therapie, angewendet werden.

Die spezifische Therapie erfolgt zur Entzündungshemmung mit topischen Kortikosteroiden (Hydrocortison, Prednicarbat oder Methylprednisolon) oder mit topischen Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Pimecrolimus). Behandelt werden die befallenen Hautareale und nicht selten wird eine Intervalltherapie nach Abheilung der Läsionen angeschlossen

Literatur

1 Werfel T, Aberer W, Ahrens F et al.: Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. J Dtsch Dermatol Ges 2016; 14: e1-75.

2 Ständer S: Atopic dermatitis. N Engl J Med 2021; 384: 1136-1143.

3 Werfel T, Schwerk N, Hansen G, Kapp A: The diagnosis and graded therapy of atopic dermatitis. Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 509-520.

(1-3). Kürzlich wurde Pimecrolimus (Elidel® 10 mg/g Creme) auch für Kinder ab drei Monaten bis zwei Jahren zugelassen, wenn eine Behandlung mit topischen Kortikosteroiden entweder nicht angebracht oder nicht möglich ist (4).

4 Meda Pharma GmbH & Co. KG: Fachinformation "Elidel® 10 mg/g Crème". Stand November 2021.

Krankheitsspezifische entzündungshemmende systemische Therapie

Eine systemische antiinflammatorische Therapie kann bei schwer betroffenen Patienten mit AD angezeigt sein; bei Erwachsenen werden etwa 10 % aller Patienten zeitweilig systemisch behandelt, bei Kindern wird die Indikation zur systemischen antiinflammatorischen Therapie nur ausnahmsweise gestellt (4).

Die Kurzzeittherapie mit oralen Kortikosteroiden (von drei Tagen bis zu drei Wochen) kann in begründeten Fällen zur Unterbrechung eines akuten Schubes bei schweren Formen einer AD eingesetzt werden. Wegen des ungünstigen Nebenwirkungsprofils wird eine längerfristige Therapie über diesen Zeitraum hinaus mit systemischen Kortikosteroiden nicht empfohlen (1-3). Nicht unproblematisch ist ein gewisser Rebound-Effekt nach Beendigung der systemischen Therapie mit Kortikosteroiden.

Zur systemischen Therapie bei schweren Verlaufsformen gibt es für Kinder im Alter von sechs Monaten bis fünf Jahren außer einer Kurzzeittherapie mit Kortikosteroiden (z. B. Prednisolon) in der Indikation schwere AD keine zugelassenen Wirkstoffe mit immunsuppressiver oder immunmodulierender Wirkung.

Prednisolon ist unter anderem zugelassen zur Behandlung von Ekzemerkrankungen, z. B. atopisches Ekzem bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (5). In der Behandlung eines schweren akuten Schubes wird Prednisolon 1–2 mg/kg pro Tag für wenige Tage empfohlen und dann ein Ausschleichen der Therapie.

5 Stadapharm GmbH: Fachinformation Prednisolon Stada®. Stand März 2021.

Systemische Kortikosteroide besitzen aber ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Behandlung der AD. In Ausnahmefällen kann eine Kurzzeitbehandlung (bis zu einer Woche) eine Option sein, um einen akuten Schub zu behandeln. Es wird eine restriktive Anwendung empfohlen, die weitgehend auf erwachsene Patienten mit schwerem atopischem Ekzem beschränkt ist. Eine Langzeitanwendung wird nicht empfohlen. Die Indikation für orale Kortikosteroide bei Kindern sollte noch vorsichtiger gestellt werden als bei Erwachsenen (6). Der Wirkstoff ist zur systemischen Langzeittherapie wegen der gravierenden unerwünschten Wirkungen bei Kindern von sechs Monaten bis fünf Jahren nicht geeignet und kann auch nicht als Vergleichstherapie für andere Wirkstoffe angesehen werden, die in dieser Indikation geprüft werden. Somit werden systemische Kortikosteroide bei Kindern mit einer schweren AD – außer zur Schubtherapie – nicht empfohlen.

Ciclosporin (Sandimmun® Optoral und Generika) ist zugelassen bei Patienten mit schwerer AD, falls eine systemische Therapie erforderlich ist (6). Eine Zulassung besteht aber nur für Erwachsene: „Eine Anwendung von Sandimmun® Optoral bei Kindern außerhalb der Transplantationsindikationen mit Ausnahme des nephrotischen Syndroms kann nicht empfohlen werden“ (7).

Bei 40 Kindern (2–16 Jahre) wurde Ciclosporin als repetitive Kurzzeittherapie mit einer kontinuierlichen Behandlung verglichen (8). Es fand sich eine signifikante Verbesserung von klinischem Score und Lebensqualität in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede. Eine nachhaltigere Besserung wurde allerdings nur bei der kontinuierlichen Behandlung mit Ciclosporin beobachtet.

6 Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS et al.: Use of systemic corticosteoids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. Brit Jf Dermatol 2018; 178: 768-775.

7 Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Sandimmun® Optoral 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen". Stand: Februar 2021.

8 Harper JI, Ahmed I, Barclay G et al.: Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. Br J Dermatol 2000; 142: 52-58

In einer Untersuchung aus Südkorea wurden über 60 Patienten (Kinder und Erwachsene in Alter von 9 bis 68 Jahren) länger als sechs Monate behandelt und sorgfältig hinsichtlich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Ciclosporin untersucht. Die mittlere initiale Dosis betrug 2,7 ± 0,9 mg/kg pro Tag. Bei sehr guter Wirksamkeit (Reduktion des Hautscores SCORAD um mehr als 60 %) kam es lediglich zu einem Therapieabbruch aufgrund eines Kreatininanstiegs. Acht Patienten entwickelten zudem eine gut behandelbare arterielle Hypertonie (9).

Wenn eine längere systemische Therapie notwendig ist, wird auch bei Kindern orales Ciclosporin angewendet, das aber nur bei Erwachsenen in dieser Indikation zugelassen ist (7). Ciclosporin ist bei Kindern nach Transplantationen und beim nephrotischem Syndrom gut untersucht und in diesen Indikationen auch zugelassen. Durch Messung der Ciclosporin-Konzentration im Blut kann die Behandlung gut überwacht werden. Die empfohlene Off-Label-Dosierung bei schwerer AD beträgt als Initialdosis 3–5 mg/kg/Tag in zwei Dosen über drei bis sechs Wochen. Die Erhaltungsdosis ist mit 2–5 mg/kg/Tag in zwei Dosen angegeben (10).

Wenn innerhalb von vier Wochen bei Gabe der höchsten tolerierten Dosis keine Besserung eintritt, sollte ein Absetzen von Ciclosporin in Betracht gezogen werden. Die Behandlung sollte mindestens drei Monate lang fortgesetzt werden, wenn sich die Therapie als wirksam erwiesen hat. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden. Beim Absetzen der Behandlung sollte die Dosis schrittweise reduziert werden.

Auch in der europäischen Leitlinie zur AD wird für Kinder mit schwerer Verlaufsform als Therapieoption die systemische Gabe von Immunsuppressiva wie Ciclosporin, Methotrexat, Azathioprin und Mycophenolat zulassungsüberschreitend (Off-Label-Use) angegeben (11). Wie oben ausgeführt, ist orales Ciclosporin bei schwerer Verlaufsform einer AD zur systemischen Therapie geeignet, obwohl es in der Indikation und Altersklasse nicht zugelassen ist.

Somit gibt es außer einer kurzzeitigen Schubbehandlung mit Prednisolon bisher keine zugelassene systemische Therapie bei schwerer AD bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis fünf Jahren, bei denen eine lokale Therapie nicht ausreichend wirksam ist. Aber orales Ciclosporin kann bei schweren Fällen als Therapie dienen, wenn auch zulassungsüberschreitend (Off-Label-Use). Insgesamt ist bei den Kindern von sechs Monaten bis fünf Jahren selten eine systemische Therapie notwendig, da es meist gelingt, mit topischen Kortikosteroiden (Hydrocortison, Prednicarbat oder Methylprednisolon) oder mit topischen Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Pimecrolimus) die AD zu behandeln.

Da Infektionen mit Staphylokokken Schübe einer AD auslösen können, kommen gelegentlich auch orale und intravenöse Antibiotika zum Einsatz.

Orale Antihistaminika werden bei Juckreiz empfohlen, haben aber keinen Einfluss auf die Aktivität des Ekzems. Nicht sedierende Antihistaminika sollten bevorzugt verwendet werden; nur wenn nächtlicher Juckreiz den Schlaf stört, werden sedierende Antihistaminika empfohlen (12). Aber der Juckreiz zeigt an, dass die Krankheit nicht ausreichend behandelt ist, sodass eine Intensivierung der Therapie besser ist als der Einsatz von Antihistaminika.

SCORAD = "SCORing of Atopic Dermatitis"" ("Score zur Einteilung der atopischen Dermatitis") ist ein Score, mit dem der Schweregrad einer atopischen Dermatitis quantifiziert werden kann. In die Bewertung gehen ein die Ausdehnung der betroffenen Körperfläche, die Intensität der Hautveränderungen (Erythem; Ödem/Papelbildung; Nässen/Krustenbildung; Exkoriation; Lichenifikation und Trockenheit nicht befallener Haut) und die subjektiven Symptome (Juckreiz und Schlafstörungen).

9 Haw S, Shin MK, Haw CR: The efficacy and safety of long-term oral cyclosporine treatment for patients with atopic dermatitis. Ann Dermatol 2010; 22: 9-15.

10 Ciclosporin A im Kinderformularium. DE: https://www.kinderformularium.de. Letzter Zugriff: 7. Februar 2022.

11 Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al.: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32: 850-878.

12 Thomsen SF: Atopic dermatitis: natural history, diagnosis, and treatment. ISRN Allergy. 2014: 354250.

Kriterien für die Behandlungsentscheidung

Vor einer systemischen Therapie muss immer geprüft werden, ob eine ausreichende und vor allem adäquat ausgeführte lokale Therapie konsequent und langfristig angewandt wurde. Oft wird die lokale Therapie mit Kortikosteroiden oder Calcineurininhibitoren wegen Angst vor möglichen Nebenwirkungen nicht konsequent umgesetzt und deswegen entsteht eine vermeintliche Therapieresistenz. Diese Patienten benötigen oft eine adäquate Lokaltherapie (auch im Rahmen einer Neurodermitis-Schulung) und keine systemische Therapie.

Bei schwerem, chronischem Verlauf sollten mögliche Sensibilisierungen gegen Nahrungsmittel (insbesondere bei Kindern nach Beikosteinführung) und gegenüber Inhalationsallergenen überprüft werden (3).

Auch sollten bei schwerer und therapieresistenter AD Immundefizienzsyndrome als Differenzialdiagnose zur Neurodermitis beachtet werden (z. B. Hyper-IgE-Syndrom, Wiskott-Aldrich-Syndrom, Omenn-Syndrom, Netherton-Syndrom) (3).

Pathogenese und das Krankheitsbild der AD bei Kindern von sechs Monaten bis fünf Jahren

Besonderheiten der AD bei Kleinkindern lassen sich durch eine Analyse von Entzündungsproteinen der frühen pädiatrischen AD zeigen (13). Mittels Hochdurchsatz-Proteom-Assays wurden 257 Proteine, die bei Entzündungen aktiviert werden, im Blut von 30 Kindern unter fünf Jahren (innerhalb von sechs Monaten nach Beginn der Erkrankung) mit mittelschwerer bis schwerer AD im Vergleich zu gleichaltrigen pädiatrischen Kontrollpersonen und erwachsenen Patienten mit AD untersucht (12). Dabei waren bei der kindlichen AD die Marker für T-Helferzellen Typ 2 (CCL13, CCL22) und TH17 (Peptidase-Inhibitor-3/Elafin) erhöht, zusammen mit Markern des Gewebeumbaus (Matrix-Metalloproteinasen 3/9/10, Urokinase-Rezeptor), der Endothelaktivierung (E-Selectin), der T-Zell-Aktivierung (IL2RA), der Neutrophilen-Aktivierung (Myeloperoxidase), des Lipidstoffwechsels (FABP4) und von Wachstumsfaktoren (FGF21, TGFα). Die Gesamtzahl fehlregulierter Proteine war bei Vorschulkindern (n = 22) kleiner als bei Erwachsenen (n = 61), aber bei früh auftretender mittelschwerer bis schwerer AD zeigten bereits Vorschulkinder innerhalb von Monaten nach Beginn und vor der Entwicklung einer chronischen Erkrankung Anzeichen einer systemischen Entzündung.

Diese Daten deuten auf die Notwendigkeit einer frühzeitigen Intervention bei pädiatrischer AD hin, um eine Chronifizierung der Krankheit und möglicherweise die Entwicklung von atopischen Komorbiditäten („atopischer Marsch“) und anderen damit verbundenen Erkrankungen zu verhindern.

Hautproben von Säuglingen und Kleinkindern (< 5 Jahre alt) mit früh einsetzender AD (< 6 Monate Krankheitsdauer) wurden mittels Microarray-, RT-PCR- und Fluoreszenzmikroskopie im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollpersonen und Erwachsenen mit langjähriger AD untersucht (14). Dabei zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen pädiatrischen Patienten mit früh einsetzender Krankheit und erwachsenen Patienten mit langjähriger AD sowohl in der befallenen als auch in nicht befallener Haut. Obwohl beide Patientenpopulationen eine TH2-zentrierte Entzündung aufwiesen, zeigten die Kinder auch eine signifikante TH17/TH22-Verschiebung, aber es fehlte die TH1-Hochregulierung,

13 Brunner PM, He H, Pavel AB et al.: The blood proteomic signature of early-onset pediatric atopic dermatitis shows systemic inflammation and is distinct from adult long-standing disease. J Am Acad Dermatol. 2019; 81: 510-519.

14 Brunner PM, Israel A, Zhang N et al.: Early-onset pediatric atopic dermatitis is characterized by TH2/TH17/TH22-centered inflammation and lipid alterations. J Allergy Clin Immunol 2018; 141: 2094-2106.

die bei Erwachsenen mit AD charakteristisch ist (14). Die Kinder zeigten eine relativ normale Expression von epidermalen Differenzierungs- und Verhornungsmarkern, die bei Erwachsenen herunterreguliert sind. Defekte in der Lipidbarriere (ELOVL-Fettsäure-Elongase 3 und Diacylglycerol-O-Acyltransferase 2) und der Tight-Junction-Regulation (Claudin 8 und 23) waren in beiden Gruppen darstellbar, aber einige Lipidmediatoren (Fettsäure-CoA-Reduktase 2 und Fettsäure-2-Hydroxylase) waren bei den Kindern deutlich herunterreguliert, und die Lipidbarriere-Gene FA2H und DGAT2 zeigten eine inverse Korrelation mit dem transepidermalen Wasserverlust, der als Marker der Störung der epidermalen Barriere gilt.

Somit zeigen Hautproben von Kindern und erwachsenen Patienten mit AD zwar ähnliche Veränderungen im Lipidstoffwechsel und den Tight-Junction-Veränderungen, aber Defekte des epidermalen Differenzierungskomplexes sind nur bei erwachsenen Patienten vorhanden, was möglicherweise auf chronische Veränderungen zurückzuführen ist, die bei der früh einsetzenden Krankheit noch nicht vorhanden sind.

Eine weitere Studie verglich die systemischen Immunprofile verschiedener Altersgruppen mit AD (0–5, 6–11, 12–17 und > 18 Jahre) mit entsprechenden Kontrollkollektiven (15). Dazu wurden die Immunaktivierung und das Zytokinmuster im Blut von 0- bis 5-jährigen (n = 39), 6- bis 11-jährigen (n = 26), 12- bis 17-jährigen (n = 21) und 18-jährige oder ältere (n = 43) Patienten mit AD im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollpersonen untersucht. Da zirkulierende T-Zellen mit kutanen Lymphozytenantigenen als periphere Biomarker bei Patienten mit AD gelten, wurde die kutane Lymphozytenaktivierung genutzt, um zwischen Aktivierung nur in der Haut und einer systemischen Immunaktivierung zu unterscheiden.

Obwohl die Häufigkeit der TH1-Zellen mit kutanem Lymphozytenantigen bei Säuglingen mit AD signifikant niedriger war als bei allen älteren Patienten, waren die Häufigkeiten der TH2-Zellen mit kutanem Lymphozytenantigen in allen Altersgruppen ähnlich erhöht im Vergleich zu Kontrollpersonen (15). Nach der Kindheit waren die Häufigkeit von kutaner TH2-Aktivierung bei Patienten mit AD in allen Altersgruppen erhöht, was auf eine systemische Immunaktivierung mit Chronifizierung der Krankheit hindeutet. Die Konzentration von IL-22 stieg von normal bei Säuglingen auf hochsignifikante Werte bei Jugendlichen und Erwachsenen im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollpersonen.

Die Daten deuten auf spezifische Endotypen bei Säuglingen und Kleinkindern, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit AD hin. Somit sind altersspezifische Therapiestrategien in Zukunft besser als eine generelle altersunabhängige Therapiestrategie. Die Ergebnisse lassen auch vermuten, dass sogar Jugendliche ein anderes Immunprofil als Erwachsene aufweisen, das ein geringeres Ansprechen auf den IL-4-Rezeptor-Antagonisten Dupilumab bei Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen erklären könnte (15).

Die Immunantworten bei der Geburt sind unreif, mit einer Abnahme der Häufigkeit naiver T-Zellen bei gesunden Kindern mit zunehmendem Alter und parallel dazu mit einem Anstieg des Verhältnisses von zentralen T-Zellen zu Effektor-Memoryzellen. Dabei ist das Verhältnis von zentralen T-Zellen zu Effektor-Memoryzellen in der Haut von Säuglingen und Kindern mit AD höher als bei Kontrollpersonen. Im Verlauf nimmt das Verhältnis ausschließlich bei Patienten mit AD mit dem Alter ab. Eine erhöhte Anzahl von Memoryzellen in der Haut finden sich nur bei Säuglingen mit AD, anders als bei anderen Altersgruppen, was pathophysiologisch als relevant angesehen wird. Ein früher Wechsel

15 Czarnowicki T, He H, Canter T et al.: Evolution of pathologic T-cell subsets in patients with atopic dermatitis from infancy to adulthood. J Allergy Clin Immunol 2020; 145: 215-228.

von naiven zu Memory-T-Zellen im Säuglingsalter und in der frühen Kindheit verursacht einen Einstrom von Gedächtniszellen in den Kreislauf und könnte eine Rolle bei der Initiierung der AD spielen.

Insgesamt zeigen die Untersuchungen, dass Immunprofile in den Altersgruppen, vor allem auch bei Säuglingen und Vorschulkindern, bei AD anders sind als bei Erwachsenen. Ob sie nur eine Entwicklung darstellen oder spezifischer therapiert werden müssen, ist nicht geklärt. Auf jeden Fall sind Ergebnisse einer medikamentösen Therapie bei Erwachsenen nicht einfach auf Kleinkinder übertragbar.

Ausblick

Bei Schulkindern wurde kürzlich Dupilumab, ein monoklonaler Antikörper gegen die α-Kette des Interleukin-4 Rezeptors (IL-4Rα, CD124), zugelassen zur Behandlung einer schweren AD (subkutane Injektion, Alter sechs bis elf Jahre), wenn sie für eine systemische Therapie in Betracht kommen (16). Der Einsatz von Dupilumab bei schweren Verlaufsformen der AD wird möglicherweise auch für Vorschulkinder entwickelt und das Therapiearsenal bei schwerer AD ergänzen. Aber bis dahin müssen Studien die Wirksamkeit auch in dieser Altersgruppe zeigen, da die Pathogenese der AD bei Kleinkindern nicht direkt auf größere Kinder übertragen werden kann.

16 Sanofi-Aventis Groupe: Fachinformation „Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen“. Stand September 2022.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab zwölf Jahren mit eosinophiler Ösophagitis: Status quo der Empfehlungen

Rosien, U.

Eosinophile Ösophagitis

Die eosinophile Ösophagitis (EoE) ist eine antigenvermittelte, über T-Helferzellen (TH) mediierte, chronisch-entzündliche Erkrankung des Ösophagus mit Nachweis einer eosinophilen-prädominanten Entzündung der Mukosa/Submukosa des Ösophagus und Symptomen der ösophagealen Dysfunktion. Die Prävalenz ist zunehmend mit aktuell ca. 110 : 100.000 Einwohner (1).

Die unbehandelte EoE persistiert und kann über Fibrosierung zur Stenosierung mit Komplikationen (z. B. Bolusobstruktion) führen. Die Diagnose wird anhand der Dichte der Infiltration des Gewebes durch eosinophile Leukozyten feingeweblich an mindestens sechs aus verschiedenen Abschnitten des Ösophagus entnommenen Biopsien gestellt (2). Die EoE kann als nicht-IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie verstanden werden. Eine allergietestgesteuerte diätetische Behandlung ist jedoch unzureichend wirksam und wird nicht empfohlen. Ziel der Therapie ist eine symptomfreie histologische Remission, die Komplikationen wie Stenose und Bolusobstruktion vorbeugt (3).

Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab zwölf Jahren mit EoE

Drei Behandlungsoptionen gelten derzeit bei EoE als etabliert (4):

- Eliminationsdiät: unter konsequentem Verzicht auf Weizen, Kuhmilch, Soja, Eier, Nüsse und Meeresfrüchte (6-Food-Eliminationsdiät) erreichen 70 % der Patienten eine Remission. Die Diät ist im Alltag stark einschränkend und dauerhaft nur für wenige Betroffene praktikabel. Auch eine 4-Food-Elimination ist noch bei der Hälfte der Patienten, eine 2-Food-Elimination bei bis zu 20 % wirksam (v. a. Milch/Soja). Nach Erreichen einer Remission durch 6-Food-Elimination kann also die Hinzunahme einzelner Allergene versucht werden, um die Diät zu erleichtern.
- Unter Protonenpumpeninhibitoren (PPI) erreichen bis 50 % eine Remission, die bei Dreiviertel dieser PPI-positiven Gruppe auch persistiert. Eine Dauertherapie ist regelhaft notwendig.
- Topische Kortikosteroide erzielen langfristig in über 80 % eine klinische und histologische Remission. Eine Dauertherapie ist regelhaft notwendig. Die Wirksamkeit verschiedener topischer Kortikosteroide ist belegt (5). In Deutschland in dieser Indikation zugelassen ist bislang nur ein Budesonid-haltiges Präparat (Jorveza®) (6). Eine systemische Steroidtherapie ist keine Standardbehandlung.

Es gibt keine direkten Vergleichsstudien zwischen diesen drei Optionen. In der klinischen Versorgungspraxis wird man den Betroffenen alle drei Behandlungsoptionen anbieten. Dabei entscheiden sich nur wenige, überwiegend jüngere Patienten für eine Langzeit-Eliminationsdiät. Patienten mit milden Symptomen erhalten eher primär ein PPI, Patienten mit ausgeprägten Symptomen und Befunden eher primär ein topisches Steroid. Es gibt

Literatur

1 Arias Á, Lucendo AJ: Incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis increase continiously in adults and children in Central Spain: A 12-year population-based study. Dig Liver Dis 2019; 51: 55-62.

2 Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J et al.: Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: proceedings of the AGREE conference. Gastroenterology 2018; 155: 1022-1033.e10.

3 Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A et al.: Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterol J 2017; 5: 335-358.

4 Feo-Ortega S, Lucendo AJ: Evidence-based treatments for eosinophilic esophagitis: insights for the clinician. Therap Adv Gastroenterol 2022; 15: 17562 848211068665.

5 Lucendo AJ, Miehlke S, Schlag C et al.: Efficacy of budesonide orodispersible tablets as induction therapy for eosinophilic esophagitis in a randomized placebo-controlled Trial. Gastroenterology 2019; 157: 74-86.e15.

6 Dr. Falk Pharma GmbH: Fachinformation "Jorveza® 0,5 mg/1 mg Schmelztabletten". Stand: November 2021.

keine Kriterien für die Vorauswahl unter den drei Behandlungsoptionen bei Behandlungsbeginn und bei Versagen einer der Therapieoptionen. Eine Allergentestung ist nicht zielführend.

Weitere medikamentöse Ansätze müssen als unzureichend (Antiallergika, Immunsuppressiva oder Biologika wie Mepolizumab, Reslizumab, Omalizumab, Infliximab u. a.) oder experimentell (Dupilumab, Lirentelimab u. a.) angesehen werden (7-9).

7 Lam AY, Ma C, Lee JK, Bredenoord AJ: Eosinophilic esophagitis: new molecules, better life? Curr Opin Pharmacol 2022; 63: 102183.

8 Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD et al.: Efficacy of dupilumab in a phase 2 randomized trial of adults with active eosinophilic esophagitis. Gastroenterology 2020; 158: 111-122.

9 Dellon ES, Peterson KA, Murray JA et al.: Anti-Siglec-8 antibody for eosinophilic gastritis and duodenitis. N Engl J Med 2020; 383: 1624-1634.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

Behandlung von erwachsenen Patienten mit Huntington-Erkrankung

von Brevern, M.

Chorea Huntington

Die Chorea Huntington ist eine genetische, autosomal-dominant vererbbare, neurodegenerative Erkrankung, bei der extrapyramidal-motorische Störungen (typischerweise Hyperkinesien) und psychische sowie kognitive Störungen auftreten. Sie gehört zu den Trinukleotid-Erkrankungen, bei denen eine Mutation zur vermehrten Wiederholung des Basentripletts Cytosin, Adenin und Guanin (CAG) im Huntington-Gen auf dem kurzen Arm des 4. Chromosoms führt. Dies bedingt einen stetig zunehmenden Neuronenuntergang, insbesondere im Striatum. Das Erkrankungsalter ist von der Anzahl der Wiederholungen des Basentripletts abhängig (sog. CAG-Wert), liegt aber typischerweise um das 40. Lebensjahr (1).

Frühe Symptome, die den Bewegungsstörungen oft um Jahre vorrausgehen, sind psychiatrische Störungen, wie depressive Verstimmungen oder vermehrte Reizbarkeit. Im Verlauf tritt bei etwa 90 % der Patienten eine choreatische Bewegungsstörung mit Hyperkinesien des Gesichts, der Extremitäten und des Rumpfes auf, die in frühen und mittleren Stadien am stärksten ausgeprägt ist, ein Maximum nach etwa zehn Jahren erreicht und danach abnimmt. Zudem können im Verlauf Hypokinese, Rigor und Dystonie auftreten. In späten Stadien entwickelt sich meist eine zunehmende Demenz. Der Verdacht auf eine Chorea Huntington ergibt sich aus der typischen Klinik und einer positiven Familienanamnese, gesichert wird die Diagnose durch molekulargenetische Untersuchungen (1).

Behandlungsstandard von Chorea Huntington

Die Chorea Huntington ist eine hinsichtlich der Behandlung sehr komplexe Erkrankung. Während in früheren Stadien die Symptomatik meist von der choreatischen Bewegungsstörung dominiert wird, können im späteren Verlauf Hypokinese, Rigor und Dystonie auftreten und dann die motorische Symptomatik bestimmen. Die Symptomatik kann intraindividuell stark variieren und erfordert dann eine Anpassung der Medikation. Chorea ist auch im Frühstadium nicht immer das führende Symptom, wird nicht regelhaft von den Patienten als Beeinträchtigung empfunden (1), und ist daher nicht stets behandlungsbedürftig. Von der Huntington Study Group und der European Huntingston's Disease Network wurden Zwangsstörungen und Reizbarkeit als weitere wichtige Symptome der Chorea Huntington identifiziert, zudem Depression, Angst, Schlafstörungen und psychotische Störungen (2). Neben einer neurologischen und psychiatrischen Behandlung sind daher häufig auch psychologische, psychosoziale, krankengymnastische, ergotherapeutische und logopädische Maßnahmen erforderlich (3). Eine kausale Therapie der Huntington-Erkrankung existiert derzeit nicht. Bisher steht lediglich die symptomatische Therapie zur Verfügung.

Zur Behandlung der Chorea bei Huntington-Erkrankung werden überwiegend Dopaminrezeptorantagonisten (z. B. Tiaprid, Haloperidol und atypische Neuroleptika) sowie Tetrabenazin (z. B. Nitoman®, Tetrabenazin neuraxpharm®) eingesetzt. In Deutschland sind zur Behandlung der choreatischen Bewegungsstörung bei Huntington-Erkrankung lediglich Tetrabenazin und Tiaprid zugelassen.

Literatur

1 Reilmann R: Pharmacological treatment of chorea Huntington's disease – good clinical practice versus evidence-based guideline. Mov Dis 2013; 28: 1030-1033.

2 Burgunder JM, Guttman M, Perlman S et al.: An international survey-based algorithm for the pharmacologic treatment of chorea in Huntington's disease. PLoS Curr 2011; 3: RRN1260.

3 Saft C, Burgunder J-M, Seppi K et al.: S2k-Leitlinie Chorea/Morbus Huntington: https://dgn.org/wp-content/uploads/2013/01/030028_LL_Chorea_Huntington_2017.pdf (letzter Zugriff: 25. Oktober 2021). In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 2017.

Tetrabenazin ist ein selektiver Hemmer des vesikulären Monoamintransporters 2 (VMAT2) der präsynaptischen neuronalen Vesikel, der für die Beladung von Vesikeln in der präsynaptischen Endplatte mit Katecholaminen sorgt. Die Hemmung des VMAT2 führt zu einer Entleerung der Speicher von Dopamin und anderen Monoaminen im zentralen Nervensystem. Dadurch kommt es zu einer reversiblen Verarmung an Dopamin in den präsynaptischen Vesikeln mit nachfolgender Verminderung der Erregungsübertragung, was sich günstig auf hyperkinetische Bewegungsstörungen auswirkt (4). Tetrabenazin hat ein Nebenwirkungsprofil, das mit Neuroleptika vergleichbar ist und führt zusätzlich häufig zu einer depressiven Störung. Tiaprid ist ein Dopaminrezeptorantagonist und weist das Nebenwirkungsprofil typischer Neuroleptika auf, insbesondere Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Parkinsonoid, Spätdyskinesien und Gewichtszunahme.

Die S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie nennt als Hauptmedikamente zur Behandlung der Hyperkinesien bei Huntington-Erkrankung Tetrabenazin, Tiaprid, atypische Neuroleptika, Haloperidol, Amantadin, Valproat und Levetiracetam (3). Die Qualität der verfügbaren Studien ist gering und wird für Tetrabenazin noch am höchsten bewertet. Da keine vergleichenden Studien vorliegen, könne keine evidenzbasierte Handlungsempfehlung gegeben werden.

Die Leitlinie der American Academy of Neurology betont, dass die Indikation zur medikamentösen Behandlung der Chorea Huntington individuell entschieden werden muss. Falls eine Pharmakotherapie der Chorea indiziert ist, wird eine Behandlung mit Tetrabenazin, Amantadin oder Riluzol empfohlen (Evidenzgrad B) (5). Diese Leitlinie wurde kritisiert, da die Evidenz für Riluzol und Amantadin unzureichend ist und beide Wirkstoffe in der Praxis kaum eingesetzt werden (1).

Die französische Leitlinie gibt einen hohen Empfehlungsgrad für die Wirksamkeit von Tetrabenazin zur Behandlung von Chorea bei der Huntington-Erkrankung an und kommt zu dem Schluss, dass Riluzol nicht wirksam ist (6). Atypische Neuroleptika werden als erste Wahl empfohlen, wenn psychiatrische Störungen vorliegen.

Ein Cochrane-Review stellt allerdings fest, dass für keinen Wirkstoff zur symptomatischen Behandlung der Chorea Huntington ausreichende Evidenz vorliegt und keine evidenzbasierten Therapieempfehlungen gegeben werden können. Tetrabenazin wird als Wirkstoff mit der verhältnismäßig besten Evidenz eingeordnet (7).

Eine Umfrage unter 52 internationalen Experten zur Therapie der Chorea ergab, dass in Europa als Wirkstoff der ersten Wahl vorwiegend Neuroleptika und weniger häufig Tetrabenazin eingesetzt werden, in den USA dagegen etwa gleichermaßen Neuroleptika und Tetrabenazin (2). Die Wirksamkeit von Neuroleptika und Tetrabenazin wurde von den Experten als etwa gleichwertig eingeschätzt. Als Nebenwirkungen wurden Apathie, Parkinsonsyndrom, metabolisches Syndrom und tardive Dyskinesien häufiger unter Neuroleptika als unter Tetrabenazin genannt, Akathisie gleichermaßen häufig bei Tetrabenazin und Neuroleptika und Depression als typische Nebenwirkung von Tetrabenazin.

In Deutschland kann die Versorgungssituation anhand einer repräsentativen Versorgungsstudie abgeschätzt werden (8). Am häufigsten werden Neuroleptika (Dopaminrezeptorantagonisten) verordnet (66,9 %), meistens Tiaprid (46,8 %). Antidepressiva erhielten 45,1 % der Patienten mit Huntington-Erkrankung. Die Untersuchung ist allerdings nicht auf Patienten mit Huntington-Erkrankung im frühen Stadium begrenzt.

4 Hormosan Pharma GmbH: Fachinformation „Nitoman® 25 mg Tabletten“. Stand: August 2021.

Riluzol (Rilutek® und Generika) ist zugelassen zur Verlängerung der Lebenserwartung bzw. zur Hinauszögerung der Zeit bis zum Einsatz der mechanischen Beatmung bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (Fachinformation Rilutek®, Stand: November 2021).

Amantadin (z. B. Amantadin® Stada) ist zugelassen zur Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndroms sowie zur Behandlung eines durch Neuroleptika und ähnlich wirkende Arzneimittel bedingten Parkinson-Syndroms. Weiterhin ist Amantadin zugelassen zur Chemoprophylaxe von Influenza-Infektionen bei ungeimpften Personen oder bei geimpften Personen im Rahmen von Epidemien mit einem von Impfstämmen nicht erfassten Influenza-A-Subtyp sowie bei Vigilanzminderung bei postkomatösen Zuständen verschiedener Genese im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes (Fachinformation Amantadin® Stada, Stand: Dezember 2018).

5 Armstrong MJ, Miyasaki JM: Evidence-based guideline: Pharmacological treatment of chorea in Huntington disease. Report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2012; 79: 597-603.

6 Désaméricq G, Youssov K, Charles P et al.: Guidelines for clinical pharmacological practices in Huntington's disease. Rev Neurol 2016; 172: 423-432.

7 Mestre T, Ferreira J, Coelho MM et al.: Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington's disease. Cochrane Database Syst Rev 2009; Issue 3: CD006456.

8 Ohlmeier C, Saum KU, Galetzka W et al.: Epidemiology and health care utilisation of patients suffering from Huntington's disease in Germany: real word evidence based on Germany claims data. BMC Neurol 2019; 19: 318.

Behandlungsentscheidung

Die Wahl eines geeigneten Wirkstoffs zur Behandlung hyperkinetischer Bewegungsstörungen beim Morbus Huntington hängt entscheidend von Begleiterkrankungen ab. Neuroleptika werden bevorzugt eingesetzt, wenn Psychose, Depression oder aggressive Verhaltensstörungen vorliegen. Tetrabenazin ist mit Depression und Suizidalität assoziiert und sollte bei einer entsprechenden Vorgeschichte nicht bzw. sehr zurückhaltend eingesetzt werden (2). Aufgrund möglicher extrapyramidaler Nebenwirkungen einer Therapie mit Dopaminrezeptorantagonisten und dem Dopamin-depletierenden Wirkstoff Tetrabenazin sollte die Relevanz der hyperkinetischen Bewegungsstörung hinsichtlich der Lebensqualität stets individuell ermittelt werden.

Interessenkonflikte
Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

PD Dr. med. Michael von Brevern, Berlin
von.brevern@mail.de

Paxlovid™ – Probleme im praktischen Einsatz

Mühlbauer, B.

Die deutsche Ärzteschaft hat, damit zwischen Verordnung und Einnahmebeginn möglichst wenig Zeit vergeht, das Dispensierrecht speziell für dieses Präparat erhalten, ein in der Humanmedizin einmaliger Vorgang (1) (siehe nächste Seite). Erstaunlicherweise sind derzeit vor allem aus der Politik Rufe nach breiterem Einsatz des Kombinationspräparates Nirmatrelvir plus Ritonavir (Handelsname: Paxlovid™) zu vernehmen. Der Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und damit zum Zusatznutzen von Paxlovid™ wird im Dezember 2022 erwartet (2).

Auch wenn Paxlovid™ in Laienmedien und manchen Fachzeitschriften als therapeutischer Durchbruch bezeichnet wird, bedarf die Verschreibung oder Abgabe des Präparates an mit COVID-19 erkrankten Patienten differenzierter Überlegungen zu Indikation, therapeutischem Nutzen im Einzelfall und insbesondere zu Arzneimittelinteraktionen.

Zugelassen ist das Präparat zur Behandlung einer COVID-19-Erkrankung bei Erwachsenen, die keiner zusätzlichen Sauerstoffzufuhr bedürfen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf haben (3). Da letzteres in der Fachinformation nicht präzise beschrieben ist, sei auf die Risikokonstellationen gemäß Robert Koch-Institut (RKI) verwiesen. Diese bestehen bei Patienten ohne vollständige Immunisierung gegen COVID-19 (unzureichende Anzahl von Impfungen oder relevantes Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen) sowie Patienten mit vollständiger Immunisierung und Immunkompetenz, aber komplexen Risikofaktoren (4). Aufgrund früherer Erhebungen besteht laut RKI ein stark erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf bei Alter ≥ 65 Jahren, Diabetes mellitus, chronischen Nierenbeschwerden und Adipositas mit BMI ≥ 40 kg/m² (5).

In der Zulassungsstudie zeigte sich in der Gesamtpopulation symptomatischer Patienten durch Gabe von Paxlovid™ im Vergleich zu Placebo als deutlichstes Ergebnis eine Verringerung der Hospitalisierungsrate von 6,2 auf 0,8 % (6). Das ist klinisch relevant. Die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf die aktuelle Infektionssituation ist allerdings kritisch zu hinterfragen. Zum einen wurde die Studie in einer Phase der Pandemie durchgeführt, in der die Delta-Variante des Virus weltweit vorherrschte. Zum anderen waren von der Teilnahme Personen mit früherer COVID-19-Infektion oder jeglicher SARS-CoV-2-Impfung ausgeschlossen. In einer Subgruppenanalyse wies Paxlovid™ bei Patienten, die trotz des eigentlichen Ausschlusskriteriums bereits bei Studieneintritt seropositiv getestet wurden, keinen relevanten klinischen Benefit auf (7).

Das heißt im Umkehrschluss, dass es zur Effektivität von Paxlovid™ bei Geimpften, Genesenen und symptomfreien Personen keine belastbaren Daten gibt, genauso wenig wie zur Wirksamkeit gegenüber den aktuell vorherrschenden SARS-CoV-2-Varianten. Eine aktuelle Auswertung der Krankheitsverläufe von über 100.000 mit COVID-19 infizierten Patienten eines großen israelischen Gesundheitsdienstes zeigt eine niedrigere Hospitalisierungsrate in der Omikron-Welle insgesamt sowie das Fehlen eines klinischen Benefits von Paxlovid™ bei unter 65-jährigen Patienten (8).

Unklar ist die klinische Relevanz des regelmäßig berichteten Rebound-Phänomens, d. h. Rückkehr der Symptomatik oder der Kontagiosität nach Ende der fünftägigen antiviralen Behandlung. Hier müssen weitere Untersuchungen abgewartet werden. Es wird diskutiert, ob eine längere Isolation nach Behandlungsende erforderlich ist (9).

Literatur

1 Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Hausärzte können Paxlovid direkt an ihre Patienten abgeben: https://www.kbv.de/html/1150_59560.php (letzter Zugriff: 13. Dezember 2022). Praxisnachrichten vom 19. August 2022.

2 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nirmatrelvir / Ritonavir (COVID-19, keine Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf): https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/844/. Letzter Zugriff: 13. Dezember 2022.

3 Pfizer Europe MA EEIG: Fachinformation Paxlovid™ 150 mg + 100 mg Filmtabletten: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/paxlovid-fachinformation-fachkreise.pdf (letzter Zugriff: 13. Dezember 2022). Stand: 14. November 2022.

4 Robert Koch-Institut (RKI): Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion bei Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 (bei asymptomatischen Patienten oder Patienten mit milder COVID-19) Bewertung durch die Fachgruppe COVRIIN beim Robert Koch-Institut. 2022. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Antivirale_Therapie_Fruehphase.pdf (letzter Zugriff: 13. Dezember 2022). Stand: 22. November 2022.

5 Robert Koch-Institut (RKI): Bevölkerung mit einem erhöhten Risiko für schwere COVID-19-Verläufe in Deutschland. Auswertungen der Studie GEDA 2019/2020-EHIS (Gesundheitsberichterstattung des Bundes gemeinsam getragen von RKI und DESTATIS): https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/JoHM_S2_2021_Risikogruppen_COVID_19.pdf (letzter Zugriff: 13. Dezember 2022). Journal of Health Monitoring 2021; 6 (S2).

6 Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A et al.: EPIC-HR Investigators: Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. N Engl J Med 2022; 386: 1397-1408.

7 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nirmatrelvir/Ritonavir: COVID-19, keine Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Nirmatrelvir-Ritonavir/Nirmatrelvir-Ritonavir-221025.pdf (letzter Zugriff: 13. Dezember 2022). Berlin, 25. Oktober 2022.

Abgabe von Paxlovid™ durch Hausärzte

Hausärzte dürfen seit August 2022 das oral anwendbare antivirale Medikament Paxlovid™ zur Behandlung von COVID-19 direkt an ihre Patienten abgegeben. Möglich ist eine Bevorratung von bis zu fünf Packungen je Arztpraxis. Der Bezug erfolgt über die Apotheke, in der sie üblicherweise auch den Sprechstundenbedarf beziehen (1).

Vertragsärzte stellen dazu eine Verordnung ohne Namensnennung auf dem Arzneimittelrezept (Muster 16) aus. Als Kostenträger geben sie, wie bei der Bestellung von Impfstoffen gegen COVID-19, das Bundesamt für Soziale Sicherung (BAS) mit dem IK 103609999 an. Nach Abgabe des Arzneimittels können in entsprechender Anzahl Nachbestellungen erfolgen.

Paxlovid™ wird übergangsweise mit einer englischen Verpackung und ohne Gebrauchsinformation in Verkehr gebracht (10). Der Arzt muss daher dem Patienten zusammen mit dem Arzneimittel die Gebrauchsinformation aushändigen, die auf der Internetseite des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte verfügbar ist: www.bfarm.de/covid-19-arzneimittel.

Für den Aufwand im Zusammenhang mit der Abgabe des Medikaments erhalten Ärzte eine Vergütung von 15 Euro je abgegebener Packung. Diese Regelung gilt für Abgaben bis 30. September. Praxen rechnen die Leistung mit der Pseudoziffer 88125 über ihre Kassenärztliche Vereinigung ab.

Auch vollstationäre Pflegeeinrichtungen können Paxlovid™ aus Apotheken beziehen und vorrätig halten. Die Abgabe an die Bewohner erfolgt auf Grundlage einer ärztlichen Verordnung. Möglich sind dort ebenfalls maximal fünf Therapieeinheiten; bei größeren Einrichtungen mit mehr als 150 Bewohnern bis zu zehn Packungen.

Das im praktischen Alltag größte Problem jedoch ist das Risiko von Arzneimittelinteraktionen. Ritonavir ist in Paxlovid™ nicht als therapeutischer Wirkstoff enthalten, sondern als gezielter pharmakokinetischer Interaktionspartner von Nirmaltrevir zur Verlängerung seiner antiviralen Wirkung. Als starker Inhibitor der 3A-Isoenzyme des P450-Cytochrom-Systems verzögert Ritonavir dessen metabolischen Abbau.

Daraus ergibt sich naturgemäß eine lange Liste von Arzneistoffen, mit denen Paxlovid™ interagieren kann. CYP3A4 ist das substratreichste Isoenzym dieser Oxygenasen-Superfamilie. Dies scheint von erhöhter klinischer Relevanz bei Arzneimitteln mit hohem First-Pass-Metabolismus zu sein.

Paxlovid™ ist kontraindiziert bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln mit CYP3A-abhängigem Metabolismus, bei denen erhöhte Konzentrationen schwerwiegende Reaktionen bewirken können. Es sei davor gewarnt, nur die in der Fachinformation von Paxlovid™ eher spärlich gehaltenen Beispiele potenziell problematischer Interaktionen zu beachten. Zur Risikoabschätzung sollten vielmehr die einschlägigen Datenbanken für Arzneimittelinteraktionen herangezogen werden, wie sie beispielsweise die Website der National Institutes of Health (NIH) bereithält (11).

Als **Kontraindikationen** wird von NIH die gleichzeitige Einnahme aufgeführt von:

- **Antikonvulsiva:** Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Primidon;
- **Antiinfektiva:** Glecaprevir/Pibrentasvir, Rifampicin und Rifapentin;
- **Herz-Kreislauf-Medikamente:** Amiodaron, Clopidogrel, Dronedaron, Eplerenon, Flecainid, Ivabradin, Propafenon und Quinidin;
- **Neuropsychopharmaka:** Clozapin, Lurasidon, Midazolam (oral) und Pimozid;
- **PDE-5-Inhibitoren:** Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil.

8 Arbel R, Sagy JW, Hoshen M et al.: Nirmatrelvir use and severe Covid-19 outcomes during the omicron surge. N Engl J Med 2022; 387: 790-798.

9 Epling BP, Rocco JM, Boswell KL et al.: Clinical, virologic, and immunologic evaluation of symptomatic coronavirus disease 2019 rebound following nirmatrelvir/ritonavir treatment. Clin Infect Dis 2022: ciac663.

10 Bundesinsitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Informationen zu Lagevrio® und Paxlovid®: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/covid-19-arzneimittel.html. Letzter Zugriff: 13. Dezember 2022.

11 National Institute of Health (NIH): COVID-19 Treatment Guidelines: Drug-Drug Interactions Between Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir (Paxlovid) and Concomitant Medications: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/ritonavir-boosted-nirmatrelvir--paxlovid-/paxlovid-drug-drug-interactions/ (letzter Zugriff: 13. Dezember 2022). Stand: 26. September 2022.

Die **Kontraindikation** gilt außerdem bei gleichzeitiger Einnahme von Johanniskraut, Bosentan, Voclosporin, Tolvaptan, Ergotalkaloiden, Lumacaftor /Ivacaftor sowie verschiedenen Chemotherapeutika.

Besonderer Überlegungen bedürfen klinische Situationen, in denen aufgrund der Interaktionsgefahr andere Arzneimittel für die Dauer der Paxlovid™-Einnahme abgesetzt werden müssen. Aufgrund der nur nachwirkenden Enzymhemmung müssen solche Medikamente über mindestens zwei bis drei weitere Tage nach Beendigung der Behandlung mit Paxlovid™ pausiert werden. Hier ist eine sorgfältige Abwägung des größeren Risikos durch Nichtverordnen von Paxlovid™ oder durch Absetzen der Komedikation erforderlich. Auf der NIH-Liste werden genannt:

- **Prostata-Medikamente:** Alfuzosin und Silodosin;
- **Herz-Kreislauf-Medikamente:** Aliskiren und Ranolazin;
- **Gerinnungshemmer:** Phenprocoumon, Rivaroxaban, Ticagrelor und Vorapaxar;
- **Immunsuppressiva:** Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus;
- **Lipidsenker:** Atorvastatin, Lomitapide, Lovastatin, Rosuvastatin und Simvastatin;
- **Migränemittel:** Eletriptan, Rimegepant und Ubrogepant.

Diese Überlegungen müssen auch bei der Einnahme von Erythromycin, Salmeterol, Triazolam, Colchizin, Finerenon, Flibanserin, Naloxegol sowie einigen weiteren Chemotherapeutika angestellt werden.

Über die genannten Kontraindikationen hinaus bestehen **zahlreiche weitere Interaktionsmöglichkeiten**, die kein obligates Absetzen, eventuell aber eine Dosisreduktion der interaktionsgefährdeten Komedikation erforderlich machen. In allen Fällen müssen die Patienten engmaschig bezüglich des Auftretens unerwünschter Wechselwirkungen überwacht werden. Die dezidierte Auflistung der potenziellen Interaktionspartner würde den Rahmen dieses Beitrags sprengen, weshalb auf die zitierte Website der NIH verwiesen sei (11).

Ein Interaktionscheck zu Paxlovid™ und anderen Arzneimitteln kann z. B. auf der Seite der University of Liverpool durchgeführt werden.

Die rasch zu fällende Entscheidung für oder gegen Paxlovid™ bei Patienten mit positivem SARS-CoV-2-Nachweis erfordert eine sorgfältige Abwägung des gesundheitlichen COVID-19-Risikos bei Nichtverordnung gegenüber den durchaus vitalen Risiken durch Absetzen oder durch schwer kontrollierbare Veränderungen der Plasmakonzentrationen essenzieller Komedikationen wie beispielsweise Antiepileptika, Antiarrhythmika oder Gerinnungshemmer. Dies wird im Alltag einer allgemeinmedizinisch-/internistisch-hausärztlichen Praxis nur schwer zu leisten sein.

Liverpool University:
Liverpool COVID-19 Interactions Checker

Auf der Seite der Liverpool University finden Sie ein kostenfreies, englischsprachiges Tool, um Interaktionen im Zusammenhang mit COVID-19-Therapie zu überprüfen. Interaktionspartner können dabei als Wirkstoff, Handelsname oder Wirkstoffklasse eingegeben werden: https://covid19-druginteractions.org/checker.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

Weitere Beiträge zu Paxlovid™ in diesem Heft:

- Rebound-Phänomen nach Einnahme von Paxlovid™: Seite 199.
- Mögliche Medikationsfehler: Paxlovid™: Seite 214.

Chronisches Handekzem: aktuelle Empfehlungen zur Behandlung erwachsener Patienten

Schnuch, A.

Chronisches Handekzem

Das Handekzem ist eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die gekennzeichnet ist unter anderem durch Erythem, Xerosis, Rhagaden und Hyperkeratose (1;2). Handekzeme werden nach Verlauf (akut, sub-akut, chronisch), Ätiopathogenese (allergisch, irritativ) und Morphologie (z. B. hyperkeratotisch, rhagadiform, dyshidrotisch) eingeteilt.

Als chronisch wird ein Handekzem bezeichnet, das länger als drei Monate andauert oder innerhalb eines Jahres mindestens zweimal auftritt (1). Patienten mit einer atopischen Hautdiathese oder manifester atopischer Dermatitis (Neurodermitis) haben ein erhöhtes Risiko zur Ausbildung eines chronischen Handekzems (1). Das chronische Handekzem hat häufig eine berufsbedingte Ätiologie (3). Die korrekte Identifizierung und nachfolgend die konsequente Meidung der auslösenden Noxen (die wichtigsten: Feuchtarbeit, Hautirritanzien, Kontaktallergene) ist daher essenziell.

Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem chronischen Handekzem

Zur Therapie wird neben allgemeinen Maßnahmen eine Stufentherapie empfohlen, die je nach Schwere der Erkrankung topische und systemische Arzneimittel sowie Phototherapie beinhaltet (2). Die Datenlage zur Behandlung des Handekzems ist unzureichend, wie unter anderem ein Cochrane-Review gezeigt hat (4). Deswegen basiert die empfohlene Stufentherapie auf der wahrscheinlichen Wirksamkeit und nicht auf der Stärke der Evidenz (2).

In jedem Stadium der Erkrankung wird eine topische Basispflege empfohlen (1;2). Mittel der Wahl in der Erstlinientherapie sind topische Glukokortikoide (1;2). Sie sind in der kurzfristigen Anwendung für gewöhnlich sehr wirksam. Da sie bei längerfristiger Anwendung eine Hautatrophie verursachen können, sollten sie möglichst nicht länger als sechs Wochen angewendet werden und dann nur unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung. Wenn eine längerfristige Therapie notwendig ist, kann die topische Anwendung der Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Pimecrolimus erwogen werden (1;2). Ihre Anwendung erfolgt außerhalb der Zulassung, außer bei Patienten mit einem chronischen Handekzem bei atopischem Ekzem (5;6).

Wenn die Erstlinientherapie nicht ausreicht, werden in der nächsten Stufe topisch hochpotente Glukokortikosteroide empfohlen, auch in Kombination mit einer Phototherapie (1;2). Bei der Phototherapie wird laut Cochrane-Review die UV-Wirkung durch topisches Psoralen, einer lichtsensibilisierenden Substanz verstärkt (PUVA), und könnte einer Therapie mit UVB überlegen sein könnte (4). Eine langfristige Anwendung der Phototherapie kann allerdings das Risiko für Hautkrebs erhöhen.

Zur Behandlung schwer erkrankter Patienten werden in der dritten Therapiestufe neben der topischen Therapie auch systemische antiinflammatorische Arzneimittel empfohlen (1;2), darunter insbesondere eine kurzfristige Therapie mit Glukokortikoiden (z. B. Prednisolon 0,5–1 mg/kg/d), die möglichst drei Wochen nicht überschreiten sollte. Aufgrund

Literatur

1 Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O et. al.: Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema. J Dtsch Dermatol Ges 2015; 13: e1-22.

2 Elsner P, Agner T: Hand eczema: treatment. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020; 34 (Suppl. 1): 13-21.

3 Dubin C, Del Duca E, Emma Guttman-Yassky E: Drugs for the treatment of chronic hand eczema: successes and key challenges. Ther Clin Risk Manag 2020; 16: 1319-1332.

4 Christoffers W, Coenraads P, Svensson Å et al.: Interventions for hand eczema (Review). Cochrane Database Syst Rev 2019; Issue 4: CD004055.

5 Leo Pharma A/S: Fachinformation „Protopic® 0,1 % Salbe“. Stand: August 2020.

6 Meda Pharma GmbH & Co. KG: Fachinformation „Elidel® 10 mg/g Creme“. Stand: Oktober 2018.

Topische Arzneimittel mit Tacrolimus (Protopic®, Tacrolimus® Dermapharm, Takrozem®) und mit Pimecrolimus (Elidel®) sind zugelassen zur Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems bei Erwachsenen, die auf herkömmliche Therapien wie z. B. topische Kortikosteroide nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen; sowie zur Vorbeugung von Ekzemschüben und zur Verlängerung der schubfreien Intervalle bei Patienten mit häufigen Exazerbationen.

Das atopische Ekzem wird auch als Neurodermitis, atopische Dermatitis und endogenes Ekzem bezeichnet.

der bekannten Nebenwirkungen von systemischen Glukokortikoiden ist eine Dauertherapie nicht angezeigt.

Alitretinoin (Alitrederm®, Toctino®) ist zur systemischen Behandlung von schwerem chronischen Handekzem zugelassen, wenn die Behandlung mit potenten topischen Kortikosteroiden nicht anspricht (7;8). Das Cochrane-Review zeigte eine Überlegenheit von Alitretinoin im Vergleich zu Placebo (4). Zu beachten ist unter anderem die Teratogenität von Alitretinoin, sodass bei Frauen im gebährfähigen Alter eine strikte Schwangerschaftsverhütung notwendig ist.

Wenige Daten liegen zu Acitretin (Acicutan®) vor, das ebenfalls zur Klasse der Retinoide (Derivate der Vitamin-A-Säure) gehört, und für das ebenfalls ein strenges Programm zur Schwangerschaftsverhütung zwingend zu beachten ist (1;2;9). Es kann als Therapieoption bei Patienten mit hyperkeratotischem Handekzem der Handfläche erwogen werden, die auf eine Erst- und Zweitlinientherapie nicht ausreichend angesprochen haben oder bei denen diese Therapie kontraindiziert ist (1). Ein Einsatz von Acitretin bei Handekzem ist im Rahmen eines Off-Label-Use möglich.

7 Dermapharm AG: Fachinformation „Alitrederm® 10 mg Weichkapseln“. Stand: Februar 2020.

8 GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG: Fachinformation „Toctino 10 mg Weichkapseln, Toctino 30 mg Weichkapseln“. Stand: Dezember 2020.

9 Dermapharm AG: Fachinformation „Acicutan® 10 mg Hartkapseln, Acicutan® 25 mg Hartkapseln“. Stand: Dezember 2020.

Acitretin (Acicutan®) ist zugelassen bei großflächigen und schweren therapierefraktären Formen der Psoriasis; Psoriasis pustulosa an Händen und Füßen; schwerer Ichthyosis congenita und ichthyosiformer Dermatitis; Lichen ruber planus der Haut und der Schleimhäute sowie bei anderen schweren und refraktären Formen von Dermatitis, gekennzeichnet durch Dyskeratose und/oder Hyperkeratose.

Retinoide und Schwangerschaftsverhütungsprogramm

Acitretin und Alitretinoin sind Retinoide, 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 (bzw. drei Jahre bei Acitretin) nach dem Therapieende vorliegen. Die Daten und Ergebnisse der Schwangerschaftstests müssen dokumentiert werden.

Falls bei einer mit Alitretinoin 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 Alitretinoin:

https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/acitretin-alitretinoin-isotretinoin-aerzte-harm.pdf

Schulungsmaterial zu Acitretin:

https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/acitretin-alitretinoin-isotretinoin-aerzte-harm.pdf

Rechtliche Rahmenbedingungen

Nach § 3b Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV) darf die Höchstmenge der Verschreibungen von oral anzuwendenden Arzneimitteln mit Acitretin oder Alitretinoin 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.

Ciclosporin (Sandimmun® optoral und Generika) ist nur bei Patienten mit atopischer Dermatitis zur Behandlung des Handekzems zugelassen (10). Zur Anwendung bei Handekzem liegen nur wenige Daten vor (2). Sein Einsatz wird nur bei Patienten mit schwerem Handekzem empfohlen, die auf eine Erst- und Zweitlinientherapie nicht ausreichend angesprochen haben oder bei denen diese Therapie kontraindiziert ist (1). Die Therapie sollte über sechs Monate erfolgen, je nach Ansprechen auch kürzer oder aber auch länger (2). Zeigt sich nach acht Wochen keine klinische Besserung, sollte die Behandlung beendet werden. Aufgrund des erhöhten Risikos für Hautkrebs unter Ciclosporin wird UV-Schutz empfohlen.

Die Datenlage zu Azathioprin bei chronischem Handekzem ist ebenfalls äußerst begrenzt (1;2). Auch hier erfolgt der Einsatz bei Handekzem im Rahmen eines Off-Label-Use (11). Wie bei Ciclosporin ist auch bei Azathioprin ein erhöhtes Risiko für Hautkrebs (bei langfristiger Behandlung) zu beachten. Es kann als Therapieoption bei Patienten insbesondere mit einem atopischen Handekzem erwogen werden, bei denen Bedarf für eine langfristige Behandlung besteht und die auf eine Erst- und Zweitlinientherapie nicht ausreichend angesprochen haben oder bei denen diese Therapie kontraindiziert ist.

Auch für Methotrexat in der Indikation Handekzem liegen nur unzureichende Studienergebnisse vor (1;2). Als Therapieoption kann es bei Patienten insbesondere mit einem atopischen Handekzem erwogen werden, bei denen Bedarf für eine langfristige Behandlung besteht und die auf eine Erst- und Zweitlinientherapie nicht ausreichend angesprochen haben oder bei denen diese Therapie kontraindiziert ist. Die Behandlung des Handekzem erfolgt im Rahmen eines Off-Label-Use (12).

Es ist wichtig zu bedenken, dass der Zulassungsstatus keinen Rückschluss auf die Wirksamkeit eines Arzneimittels erlaubt, oder auf die Über- oder Unterlegenheit im Vergleich zu anderen Therapieoptionen. Der Zulassungsstatus hat aber einen Einfluss auf die Kostenübernahme dieser Arzneimittel durch die gesetzliche Krankenversicherung (13).

10 Mylan Germany GmbH: Fachinformation „Ciclosporin dura Weichkapseln“. Stand: September 2020.

11 Ratiopharm GmbH: Fachinformation „Azathioprin-ratiopharm 25 mg/50 mg Filmtabletten“. Stand: Juni 2021.

12 Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation „Lantarel® FS 7,5/10/15/20/25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze“. Stand: Oktober 2021

13 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Off-Label-Use – Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsbieten: https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/off-label-use/. Letzter Zugriff: 1. November 2022.

Kriterien für die Behandlungsentscheidung

Die Auswahl der Therapie für erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem chronischen Handekzem richtet sich nach Art des Handekzems, den Begleiterkrankungen und Lebensumständen des Patienten sowie möglichen Nebenwirkungen der Arzneimittel (1;2).

Alternativ zur topischen Glukokortikoidtherapie, vor allem für Patienten, die unzureichend auf topische Kortikosteroide ansprechen oder für die eine Behandlung mit topischen Kortikosteroiden medizinisch nicht angezeigt ist, kommt eine topische Therapie mit Calcineurin-Antagonisten (Tacrolimus, Pimecrolimus) oder Calcipotriol (CAVE: Off-Label-Use) infrage. Der Vorteil gegenüber den topischen Glukokortikoiden ist die Möglichkeit einer langdauernden Behandlung (2). Topisches Delgocitinib könnte in Zukunft eine Therapieoption sein (3).

Calcipotriol (z. B. Daivonex®, Calcipotriol Hexal®) ist zugelassen zur kleinflächigen äußerlichen Anwendung bei leichter bis mittelschwerer Psoriasis vom Plaque-Typ. Der Einsatz bei Handekzem erfolgt daher im Rahmen von Off-Label-Use.

Eine zeitlich begrenzte systemische Glukokortikoidtherapie ist eine weitere Option. Für eine länger dauernde systemische Therapie stehen Retinoide (Acitretin und Alitretinoin) zur Verfügung, sowie der Calcineurin-Antagonist Ciclosporin. Die Entscheidung für Retinoide oder Ciclosporin könnte weniger durch unterschiedliche Wirksamkeiten als durch ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil geleitet sein, das bei den Retinoiden vor allem die Teratogenität umfasst und bei Ciclosporin nephrotoxische und immunsuppressive Nebenwirkungen. Zu beachten ist auch das hohe Interaktionspotenzial von Ciclosporin. Klassische Immunsuppressiva wie Azathioprin oder Methotrexat kommen selten beim chronischen Handekzem zum Einsatz.

Der Einsatz von Dupilumab ist bisher begrenzt auf Handekzeme im Zusammenhang mit einer atopischen Dermatitis. Dupilumab könnte in Zukunft aber auch eine Therapieoption werden für Patienten mit schwerem chronischem Handekzem, die auf eine Erst- und Zweitlinientherapie nicht ausreichend ansprechen (3).

Interessenkonflikte
Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Prof. Dr. med. Axel Schnuch, Göttingen
aschnuc@gwdg.de

Diabetes mellitus Typ 2: Behandlungsziele und Therapie

Klinge, A.
Egidi, G.
Müller, U. A.

Einleitung*

Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) ist eine häufige Erkrankung. 6–8 % der Gesamtbevölkerung sind davon betroffen. Dies entspricht mehr als 6,5 Millionen Personen in Deutschland. T2DM entwickelt sich zumeist langsam. Typische Hyperglykämie-Symptome wie Polydipsie, Polyurie, Müdigkeit und ungewollter Gewichtsverlust sind häufig nicht vorhanden, werden nicht erkannt oder werden dem normalen Älterwerden zugeschrieben.

Therapieziele bei Diabetes mellitus

Welche Therapieziele sollen für jüngere und ältere Patienten mit Typ-2-Diabetes gesetzt werden?

Die Senkung deutlich erhöhter Glukosewerte bzw. HbA_{1c}-Werte beseitigt Symptome einer Hyperglykämie und kann diabetische Folgeerkrankungen vermindern. Je höher der HbA_{1c}-Wert vor Beginn oder Intensivierung der Glukosesenkung ist, umso höher ist auch der Nutzen zur Vermeidung von Folgeerkrankungen. Für eine Senkung HbA_{1c}-Senkung unter 7,0 % konnte in randomisierten Interventionsstudien kein Nutzen hinsichtlich einer Reduktion von Mortalität und mikrovaskulären Endpunkten nachgewiesen werden.

–> Schlussfolgerung:
In keiner der Interventionsstudien konnte der Nettonutzen einer Senkung des HbA_{1c} unter 7,0 % belegt werden.

–> Bitte beachten!
Eine zu starke medikamentöse Senkung des HbA_{1c} kann schaden. Bei Typ-2-Diabetes kann eine Senkung des HbA_{1c} unter 7,0 % sogar mehr schaden, als sie nützt.

HbA_{1c}-Zielwerte

Diabetes mellitus bedeutet ein unterschiedliches Risiko für ältere und jüngere Patienten – dementsprechend brauchen wir unterschiedliche HbA_{1c}-Ziele. In den westlichen Ländern ging die Sterblichkeit an T2DM in den letzten Jahrzehnten deutlich zurück, in den USA z. B. im Vergleich der Jahre 1988–1994 und 2010–2015 von 23,1 auf 15,2 pro 1000 Personenjahre. Diese Tendenz war bei Männern und bei den 65–74-Jährigen am stärksten ausgeprägt. Bei den 20–44-Jährigen konnte sie nicht nachgewiesen werden. Interessanterweise sank die Sterblichkeit bei Menschen mit Diabetes stärker als bei Personen ohne Diabetes. Damit verlor die Krankheit einen Teil ihrer Übersterblichkeit.

In Schweden wurde 2018 eine Untersuchung veröffentlicht, die zeigte: Das Risiko von Menschen mit Diabetes unterschied sich nicht von dem Stoffwechsel Gesunder, wenn keine weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren bestanden (1). Bei Menschen mit Diabetes war die Höhe des HbA_{1c} der stärkste Prädiktor für Herzinfarkt und Schlaganfall.

Das ist die Rationale dafür, dass das durchschnittliche HbA_{1c} des zurückliegenden Jahres in den hausärztlichen Risikorechner für das kardiovaskuläre Risiko arriba® eingefügt wurde.

Das Ausmaß der durch einen Diabetes erhöhten Sterblichkeit hängt nach einer schwedischen Untersuchung wesentlich vom Alter ab. Unabhängig vom Alter ging sie deutlich zurück. Bei der letzten Erhebung war sie bei den unter 55-Jährigen mit Diabetes noch

* Der Artikel basiert auf:
Müller UA, Egidi G, Klinge A: Elsevier Essentials: Diabetes. Das Wichtigste für Ärztinnen und Ärzte aller Fachrichtungen Diabetes. 1. Auflage. München: Urban & Fischer/Elsevier, 2021. ISBN: 978-3-437-21421-9.

Relevante Studien werden explizit zitiert. Auf die Zitierung der jeweils aktuellen Fachinformation zum 01.12.2022 wird aus Gründen der Lesefreundlichkeit verzichtet.

* **arriba®** ist eine Bibliothek der Entscheidungshilfen (Shared Decision Aids) für die gemeinsame Entscheidungsfindung in der (haus)ärztlichen Konsultation. Mit dem arriba®-Modul »Kardiovaskuläre Prävention« können Ärzte für Ihre Patienten eine individuelle Risikoprognose für Herzinfarkt und Schlaganfall erstellen. Die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden, wird optisch demonstriert, die Effekte von Verhaltensänderungen oder medikamentöser Therapien werden anschaulich dargestellt. Ärzte und Patienten können so über eine dem objektiven kardiovaskulären Gesamtrisiko und den subjektiven Präferenzen des Patienten gleichermaßen Rechnung tragende Therapie gemeinsam entscheiden.
Neben dem Modul »Kardiovaskuläre Prävention« gibt es weitere Module z. B. zu den Behandlungsanlässen Diabetes mellitus, Antikoagulation bei chronischem Vorhofflimmern, depressive Störungen und Krebsfrüherkennungsuntersuchung. Weitere Informationen unter: https://arriba-hausarzt.de/.

mehr als verdoppelt im Vergleich zu Stoffwechselgesunden. Bei den über 75-Jährigen unterschied sie sich dagegen kaum noch von der von Menschen ohne Diabetes (2).

Generell ging in den westlichen Ländern die Sterblichkeit bei Menschen mit Diabetes noch stärker zurück als bei Personen ohne die Krankheit. Vermutlich liegt der Rückgang der Sterblichkeit nicht nur an einer Senkung der Blutglukose, sondern eher an der Behandlung anderer Risikofaktoren und dem allgemeinen Rückgang des Rauchens.

Und wie weit soll ich das HbA_{1c} nun senken?

Wenn Antidiabetika eingesetzt werden, sollte im Allgemeinen ein HbA_{1c} zwischen 7,0 und 8,0 % angestrebt werden. Bei über 75-jährigen Menschen und/oder Personen mit Lebenserwartung von bis zu zehn Jahren reicht es meist aus, das HbA_{1c} nicht über 8,5 % ansteigen zu lassen.

Bei der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes (3) haben sich die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) für HbA_{1c}-Ziele von 7,0–8,0 % im Allgemeinen und bei den über 75-Jährigen bzw. bei Menschen mit einer Lebenserwartung unter 10 Jahren von unter 9,0 % eingesetzt. Bei $HbA_{1c} > 9{,}0$ % wird ein Diabetes oft symptomatisch (Durst, Harndrang, Schwäche). Die Schwelle dafür kann im Einzelfall höher oder auch niedriger liegen. Die Patienten sollten genau nach Symptomen gefragt werden – oft berichten sie sie sonst erst rückblickend nach einer Besserung der Stoffwechselsituation. Das Disease Management Programm (DMP) Diabetes ist eine gute Gelegenheit, solche Fragen zu stellen.

Was empfiehlt die NVL Diabetes?

Zwischen Arzt und Patient sollen regelmäßig gemeinsam individuelle Therapieziele vereinbart werden. Dabei soll in verständlicher Form eine vollständige Aufklärung über Nutzen und Schaden erfolgen. Das Ergebnis der gemeinsamen Entscheidungsfindung soll dokumentiert werden. Dabei sollen Patientenpräferenzen, Alter, Komorbidität und Art der eingesetzten Therapie berücksichtigt werden.

Generell sollte bei der medikamentösen Behandlung jüngerer und sonst gesunder Patienten mit T2DM ein HbA_{1c} nahe am unteren Zielwert von 7,0 % angestrebt werden, wenn dies nicht zu relevanten Hypoglykämien führt. Bei den über 70-Jährigen und/oder bei Personen mit eingeschränkter Lebenserwartung, eingeschränkten funktionellen und kognitiven Fähigkeiten und ausgeprägter Komorbidität/Multimedikation sollten eher weniger ehrgeizige HbA_{1c}-Ziele angestrebt werden.

Ansonsten ist die Nierenfunktion entscheidungsrelevant: Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei höhergradiger Einschränkung der Nierenfunktion kontraindiziert. Mit Insulin kann dann behandelt werden, aber da Insulin über die Niere ausgeschieden wird, ist hier besonders aufmerksam auf mögliche Hypoglykämien zu achten.

Für die verschiedenen Natrium-Glukose-Cotransporter-2-(SGLT-2)-Inhibitoren (Gliflozine) und Glucagon-like-Peptid-1-(GLP-1)-Rezeptor-Agonisten gelten unterschiedliche Zulassungen bzw. Kontraindikationen bei schwerer Niereninsuffizienz. Die jeweiligen aktuellen Fachinformationen müssen beachtet werden.

Literatur

1 Rawshani A, Rawshani A, Franzén S et al: Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2018; 379: 633-644.

2 Sattar N, Rawshani A, Franzén S et al.: Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks. Circulation 2019; 139: 2228-2237.Raw

3 Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung: https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/2-auflage (letzter Zugriff: 12. Dezember 2022). 2. Auflage, Version 1, AWMF-Register-Nummer: nvl-001; ÄZQ 2021.

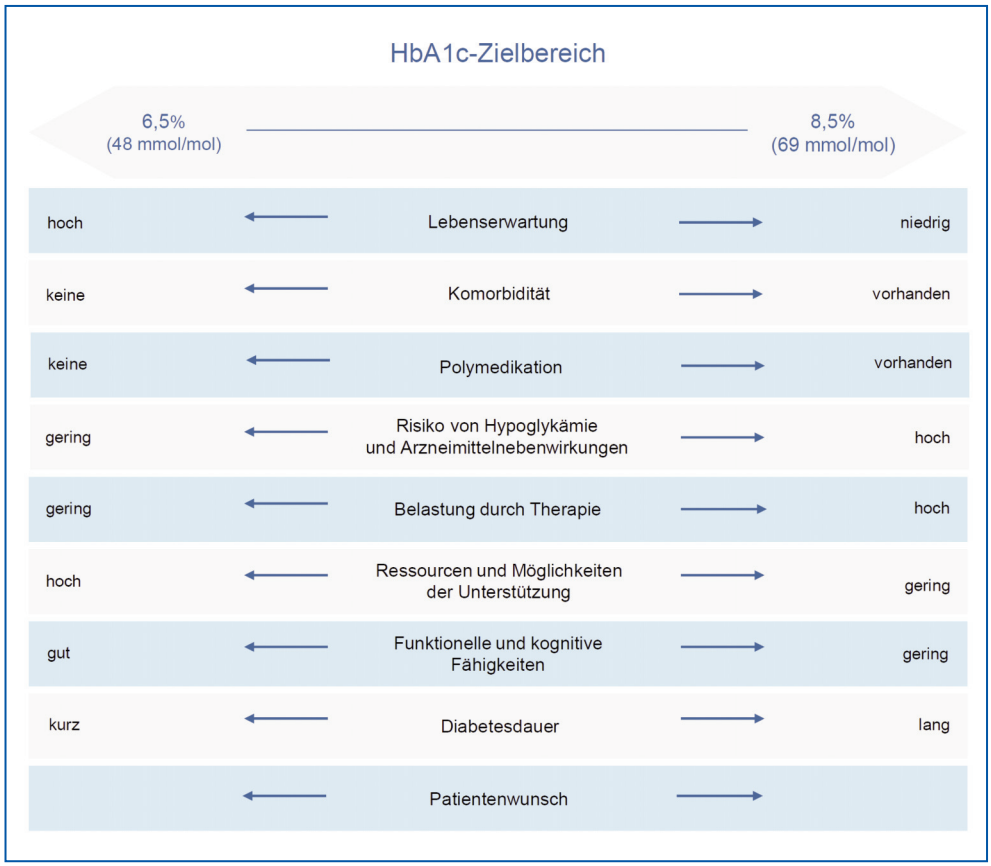

Abbildung 1: HbA_{1c}-Zielkorridor* (Quelle: Nationale VersorgungsLeitlinie Typ 2-Diabetes (3))
*Der Zielkorridor bezieht sich nicht auf Patienten mit einer schweren Stoffwechseldekompensation.

Therapie des T2DM mit oralen Antidiabetika und GLP-1-Rezeptor-Agonisten

Einleitung

- Orale Antidiabetika und GLP-1-Rezeptor-Agonisten sind der nächste Schritt in der Stufentherapie des T2DM, wenn nichtmedikamentöse Therapiemöglichkeiten/Basistherapie ausgeschöpft sind und die Patienten das individuell vereinbarte Therapieziel nicht mehr erreichen.
- Die Basistherapie (Steuerung von Essen und Trinken sowie ggf. der Bewegung, Schulung, ggf. Stoffwechselselbstkontrolle) wird aber nicht beendet und hat auch unter jeder pharmakologischen Therapie einen wichtigen Stellenwert.

Vor Beginn einer pharmakologischen antidiabetischen Therapie sollte geklärt werden:

- Soll Symptomfreiheit erhalten bzw. erreicht werden? – Dies gilt oft für ältere Menschen.
- Oder sollen – vorrangig bei Jüngeren – Folgeschäden verhindert werden?
- Die Therapie sollte mit Substanzen erfolgen, für die die Wirksamkeit auf klinische und patientenrelevante Endpunkte nachgewiesen wurde.

Antidiabetika mit gesicherter günstiger Beeinflussung klinischer und patientenrelevanter Endpunkte

Metformin (Biguanide)

- Metformin aktiviert die AMP-Kinase in der Leber und stimuliert die Ausschüttung von Glucagon-like-Peptid-1 (GLP-1) im Dünndarm. Dadurch kommt es zur Hemmung der Glukagonausschüttung und zur Verminderung der hepatischen Glukoseproduktion.

Tabelle 1: Wirkmechanismus von Antidiabetika (mit jeweils einem Wirkstoff als Beispiel)

Wirkmechanismus	Beispiele
setzen Insulin frei	Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid) Glinide (Repaglinid) Inkretinverstärker (Sitagliptin) GLP-1-Rezeptor-Agonisten (Liraglutid)
hemmen die Glukagonsekretion	Metformin Inkretinverstärker (Sitagliptin) GLP-1-Rezeptor-Agonisten (Liraglutid)
verbessern die Insulinwirkung	Glitazone (Pioglitazon)
hemmen die Kohlenhydratverdauung	Disaccharidasehemmer (Acarbose)
hemmen den Appetit/ die Magenentleerung	Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP4)-Inhibitoren (Sitagliptin) GLP-1-Rezeptor-Agonisten (Liraglutid) Metformin
steigern die Glukoseausscheidung über die Niere	Natrium-Glukose-Cotransporter-2-(SGLT-2)-Inhibitoren (Empagliflozin)

Vorteil der Substanz sind die große Erfahrung, die Verbesserung von patientenrelevanten mikro- und makrovaskulären Endpunkten und Tod sowie die fehlende bis minimale Hypoglykämieneigung.

- Nachteilig bei Metformin sind gastrointestinale Nebenwirkungen (Diarrhö, Bauchkrämpfe, Metallgeschmack), die initial bei jedem fünften Patienten auftreten. Bei Beginn mit einer niedrigen Dosis von 500 mg abends und langsamer Dosissteigerung lassen sich Nebenwirkungen häufig vermeiden. Bei chronischer Niereninsuffizienz mit einer eGFR von < 30 ml/min, Azidose, Hypoxie, Dehydratation ist Metformin kontraindiziert.
- Metformin führt in der Monotherapie zu einer mittleren HbA_{1c}-Senkung von 1,3 %.
- Metformin ist eine kostengünstige Therapie. Die Tagestherapiekosten liegen bei etwa € 0,16–0,18.

Die Angabe der Tagestherapiekosten basiert auf einer Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand der größten verfügbaren Packung des kostengünstigsten Präparates (ohne Parallel- und Reimporte) unter Berücksichtigung der Dosierung gemäß Produktinformation. Quelle: Lauer-Taxe, Stand: 01.12.22.

Dosierung

- Metformin ist bis zu einer Dosierung von 3000 mg/d zugelassen. Diese Maximaldosis sollte in der Regel aber nicht ausgeschöpft werden.
- Eine sinnvolle Höchstdosis (Kreatinin-Clearance ≥ 50 ml/min) liegt bei jüngeren Patienten bei 2 x 1000 mg/d und bei betagten Patienten bei 2 x 500 mg/d.
- Bei einer Kreatinin-Clearance von 30–50 ml/min darf eine Dosis von 2 x 500 mg/d nicht überschritten werden. Hier sollte initial mit einer Tages-Maximaldosis 500 mg begonnen werden.

Laktatazidose unter Metformin ist sehr selten, aber eine schwerwiegende metabolische Komplikation. Meist spielen hier andere Faktoren (Komedikation, schwerste Hypoxie, akutes Nierenversagen, vorbestehende Niereninsuffizienz, usw.) eine Rolle. Bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion kommt es zur Kumulation von Metformin, die das Risiko einer Laktatazidose erhöht.

Informationen für Patienten

- Durch akute Erkrankungen, speziell Durchfallerkrankungen oder fieberhafte Infekte, kann sich eine vormals > 30 ml/min gelegene Kreatinin-Clearance rasch verschlechtern. Daher soll darüber informiert werden, dass in einer solchen Situation Metformin vorübergehend pausiert werden soll.
- Um die relativ häufigen gastrointestinalen Nebenwirkungen zu reduzieren, sollte Metformin grundsätzlich während oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid)

- Sulfonylharnstoffe sind starke Senker der Blutglukose. Sie stimulieren die Insulinsekretion über die Schließung der KATP-Kanäle auf der β-Zell-Membran. Die 2. Generation umfasst Glibenclamid, Glipizid und Gliclazid, die 3. Generation Glimepirid. Sulfonylharnstoffe können bei Unverträglichkeit von Metformin eingesetzt werden.
- Für **Glibenclamid** und **Gliclazid** wurden in Langzeitstudien Endpunktverbesserungen nachgewiesen, was für die Sulfonylharnstoffe der 3. Generation (Glimepirid) nicht zutrifft.
- 2019 erschien mit dem CAROLINA-Trial eine Vergleichsstudie zwischen einem DPP4-Hemmer und Glimepirid (4). Hier zeigte sich hinsichtlich der Qualität der Stoffwechsellage, dem Gewichtsverlauf und insbesondere der kardiovaskulären Sicherheit kein Unterschied zwischen beiden Wirkstoffen.
- Mit Sulfonylharnstoffen besteht große Erfahrung, zudem sind sie kostengünstig. Die blutglukosesenkende Wirkung nimmt im Verlauf ab, da die Inselzellfunktion nachlässt, wofür auch die dauerhafte Stimulation der Insulinsekretion unter Sulfonylharnstoffen verantwortlich gemacht wird. Nach etwa zehn Jahren ist zumeist das Sekundärversagen erreicht, es sei denn es liegt ein MODY-Diabetes vor. Bei letzterem ist eine erfolgreiche Therapie über mehrere Jahrzehnte möglich.
- Als Nachteil gelten eine Hypoglykämieneigung (Hypoglykämierate: 0,5–1 Ereignis pro Patientenjahr) und eine relativ geringe (nie > 2 kg) Gewichtszunahme (5). Risikofaktoren für schwere Unterzuckerungen sind hohes Lebensalter, Niereninsuffizienz und HbA_{1c} < 7 %. Bei mäßiger Niereninsuffizienz (eGFR ≥ 30 ml/min) ist die Gesamtelimination nicht verändert; bei schwerer Niereninsuffizienz ist eine Kumulation möglich. Bei schwerer Niereninsuffizienz (eGFR ≤ 30 ml/min) sind Sulfonylharnstoffe kontraindiziert. Die Dosierung von Sulfonylharnstoffen erfolgt 1–2 ×/d.
- Sulfonylharnstoffe sind eine kostengünstige Therapie. Die Tagestherapiekosten liegen bei etwa € 0,20–0,25.
- Die sehr seltenen schweren Hypoglykämien unter Sulfonylharnstoffen sollten grundsätzlich Anlass für eine stationäre Einweisung sein, da sowohl Glibenclamid als auch Glimepirid eine lange Halbwertszeit haben und somit zu einem späteren Zeitpunkt erneut zur Hypoglykämie führen können.
- Schwere Hypoglykämien können verhindert werden, wenn Sulfonylharnstoffe in folgenden Konstellationen abgesetzt oder pausiert werden: HbA_{1c} unter 7 %, postprandiale Blutglukose < 10 mmol/l (180 mg/dl), Harnglukose postprandial immer negativ, Einschränkung der Nierenfunktion mit eGFR unter 40 ml/min.

4 Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE et al.: effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: The CAROLINA randomized clinical trial. JAMA 2019; 322: 1155-1166.

MODY-Diabetes steht für „Maturity-Onset Diabetes of the Young" also für den Erwachsenendiabetes, der bei Jugendlichen auftritt. MODY wird autosomaldominant vererbt und tritt typischerweise vor dem 25. Lebensjahr familiär gehäuft auf. Er resultiert in erster Linie aus einem Defekt der Beta-Zell-Funktion aufgrund von Mutationen in sechs Genen, sodass in allen MODY-Formen die Insulinausschüttung gestört ist.

5 Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al.: ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006; 355: 2427-2443.

Dosierung

- Traditionell wird Glibenclamid zweimal täglich (morgens und abends) und Glimepirid einmal täglich (morgens) gegeben. Die Einmalgabe wird als Vorteil des Glimepirid angegeben. Aus Sicht der Pharmakokinetik unterscheiden sich die Substanzen kaum. Auch Glibenclamid kann einmal am Tag gegeben werden.
- Die Startdosis liegt für Glibenclamid bei 1,75 mg einmal täglich, für Glimepirid bei 1 mg einmal täglich. Sinnvolle Höchstdosierungen liegen für Glibenclamid bei drei Tabletten zu 3,5 mg und für Glimepirid bei einmalig 3 mg/d.

Informationen für Patienten

- Wenn eine Therapie mit einem Sulfonylharnstoff begonnen wird, soll über die Symptome von Hypoglykämien und die richtigen Gegenmaßnahmen informiert werden.
- Wie bei allen Substanzen mit einem Hypoglykämierisiko ist es ratsam, dass die Patienten über die Möglichkeit zur Blutzucker-Selbstmessung verfügen, um Hypoglykämien von anderen Körperzuständen sicher unterscheiden zu können.

GLP-1-Rezeptor-Agonisten

- Die Analoga des Inkretinhormons GLP-1 binden an den GLP-1-Rezeptor und führen zur Freisetzung von Insulin aus den β-Zellen, zur Hemmung der Glukagonsekretion, zur zentralen Hemmung des Appetits und zu einer Verzögerung der Magenentleerung. Alle bisher verfügbaren GLP-1-Analoga müssen mit einem Pen durch den Patienten selbst gespritzt werden. In Deutschland sind im Handel: Exenatid und Liraglutid mit täglicher Injektion; Exenatid als Long-acting release, Dulaglutid, Albiglutid und Semaglutid mit wöchentlicher Injektion.
- Ein gruppenspezifischer Effekt zur Verminderung kardiovaskulärer und renaler Komplikationen beim Typ-2-Diabetes wird angenommen, der jedoch bei verschiedenen Substanzen unterschiedlich ausgeprägt ist (6). Für **Liraglutid** wurde in der LEADER-Studie (7) neben einer reduzierten kardiovaskulären Mortalität auch eine Reduktion der Entwicklung einer Makroalbuminurie nachgewiesen. Vergleichbare Resultate konnten für die GLP-1-Rezeptor-Agonisten **Albiglutid** (in Deutschland noch nicht erhältlich) und **Semaglutid** gezeigt werden (6). Aktuell ist Liraglutid die am besten untersuchte Substanz. Weitere Vorteile der GLP-1-Agonisten sind die geringe Hypoglykämiegefahr und eine Gewichtsabnahme von etwa 2,8 kg. Bei kardiovaskulären Risikopatienten wird die kardiovaskuläre Mortalität um absolut 1,4 % vermindert. Liraglutid ist für Diabetespatienten mit eingeschränkter Nierenfunktion besonders interessant, denn bei genauerer Betrachtung hat ausschließlich die Patientengruppe mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und moderat eingeschränkter Nierenfunktion einen Nutzen. Für ältere Patienten ohne das Therapieziel Lebensverlängerung kann auch Dulaglutid mit einer Injektion pro Woche eine Option sein.
- GLP-1-Rezeptor-Agonisten gehören zu den kostenintensiven Therapien. Die Tagestherapiekosten liegen bei € 4,00–6,00.

6 Bethel MA, Patel RA, Merrill P et al.: EXSCEL Study Group. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6: 105-113.

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

Dosierung

- Die Therapie mit den ein- oder zweimal täglich zu injizierenden GLP-1-Rezeptor-Agonisten wird mit einer niedrigeren Dosis begonnen, um die gastrointestinale Nebenwirkungen zu minimieren (Exenatid zweimal täglich 5 ug, Liraglutid einmal täglich 0,6 mg). Im Verlauf von einer Woche wird die Dosis dann auf die Enddosis verdoppelt (Exenatid zweimal täglich 10 ug, Liraglutid einmal täglich 1,2 bis max. 1,8 mg).
- Exenatid in Bydureon® wird mit 2 mg einmal pro Woche, Dulaglutid wird mit 0,75 mg pro Woche begonnen und kann auf 1,5 mg (oder mehr) einmal pro Woche gesteigert werden. Albiglutid wird mit 30 mg einmal pro Woche dosiert.

Ausgewählte Nebenwirkungen

- Übelkeit tritt bei etwa jeder fünften behandelten Person, Erbrechen bei jeder zwanzigsten sowie Durchfall bei jeder zehnten auf. Diese unerwünschten Wirkungen treten zu Beginn der Therapie häufiger auf als im weiteren Verlauf.
- Ob die Gewichtsabnahme durch die gewünschten oder unerwünschten Effekte der GLP-1-Rezeptor-Agonisten erklärt werden kann, oder durch eine Kombination von beiden ist nicht vollständig geklärt.
- Akute Pankreatitis ist eine mittlerweile bekannte Nebenwirkung. Bei einer chronischen oder akuten Pankreatitis sollte vom Einsatz der GLP-1-Rezeptor-Agonisten Abstand genommen werden.

Informationen für Patienten

- Es soll über die Nebenwirkungen der GLP-1-Rezeptor-Agonisten informiert werden und auch darüber, dass das Medikament im Zweifel wieder abgesetzt werden kann.

SGLT-2-Inhibitoren

- SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine) hemmen die Natrium-Glukose-Cotransporter vom Typ 2 (SGLT-2) im proximalen Nephron. Dadurch wird die Glukoserückresorption vermindert und die Glukose- und Natriumausscheidung erhöht. Schon bei normalen Blutglukosewerten ist dann eine Glukosurie vorhanden. SGLT-1-Transporter im distalen Tubulus werden nicht gehemmt, sodass es nicht zu Hypoglykämien kommt. In Deutschland stehen **Empagliflozin**, **Dapagliflozin** und **Ertugliflozin** zur Verfügung.
- Fast die gesamte Substanzgruppe vermindert bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung kardiovaskuläre Ereignisse. Nur für Ertugliflozin konnten keine positiven Effekte in einer kardiovaskulären Endpunktstudie nachgewiesen werden. Unabhängig vom Vorhandensein einer kardiovaskulären Erkrankung besteht ein Nutzen zur Reduktion von Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz und Nephropathie. Empagliflozin senkte in der EMPA-REG-OUTCOME-Studie kardiovaskuläre Komplikationen um absolut 1,6 %, die Mortalität um 2,5 % und einen kombinierten Endpunkt zur Nephropathie (Verdoppelung des Serumkreatinins bei Patienten mit eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m^2, Beginn einer Nierenersatztherapie oder Tod durch Nierenerkrankungen) um 5,2 % (8).
- SGLT-2-Inhibitoren wirken über eine Reduktion der Hyperfiltration direkt nephroprotektiv. Sie führen aufgrund der Natriumausscheidung zu einer besseren Blutdruckkontrolle, und die Patienten nehmen ab, da durch die Glukosurie letztendlich „Energie“ verloren

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

geht. Zu den potenziellen Nebenwirkungen gehören genitale Infektionen (v. a. durch Pilze), Harnwegsinfektionen (die im klinischen Alltag häufiger zu Therapieabbrüchen führen als in klinischen Studien), Polyurie, Volumenmangel, Hypotension, Schwindel, ein meist vorübergehender Kreatininanstieg (aufgrund der initialen Reduktion der Hyperfiltration) sowie, in manchen Erhebungen, eine geringe Zunahme von Amputationen an der unteren Extremität. Sehr selten (d. h. weniger als ein Ereignis auf 1000 Patientenjahre) treten euglykämische Ketoazidosen auf.

- Bei moderater Niereninsuffizienz soll Empagliflozin nicht höher als mit 10 mg dosiert werden. Hinsichtlich des Outcomes unterschieden sich die Dosierungen von 10 und 25 mg Empagliflozin in EMPA-REG-OUTCOME nicht. Bei einer eGFR < 45 ml/min soll die Therapie bislang noch beendet werden. Die Nierenfunktion sollte bei Beginn einer Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren engmaschig kontrolliert werden, da es vor allem bei älteren Menschen durch die diuretische Wirkung zum Volumenmangel mit akutem Nierenversagen kommen kann. Besondere Vorsicht ist bei Zuständen mit möglichen Volumenverlusten (Durchfall, Fieber usw.) sowie Komedikation mit Thiazid- und Schleifendiuretika geboten. Die Diuretikadosen sollten jeweils angepasst werden. SGLT-2-Inhibitoren sollten mit Metformin kombiniert werden.
- SGLT-2-Inhibitoren liegen preislich im oberen Mittelfeld der hier geschilderten Therapien. Die Tagestherapiekosten liegen bei etwa € 1,15–2,75.

Dosierung

- Die empfohlene Dosierung beträgt sowohl für Dapagliflozin als auch für Empagliflozin je 10 mg einmal täglich.
- Die für Empagliflozin verfügbare Dosierung von 25 mg/d hat sich in den Studien in ihrem Wirkungs- oder Nebenwirkungsprofil von der 10-mg-Dosierung nicht unterschieden.

Ausgewählte Nebenwirkungen

- Die Glukosurie führt zu einer osmotischen Diurese und zu einem leichten Anstieg des Hämatokrits. Bei älteren Menschen die nicht ausreichend trinken, kann dies zu einer Exsikkose führen.
- Unter SGLT-2-Inhibitoren kann eine nekrotisierende Fasziitis des Perineums (Fournier-Gangrän) bei weiblichen und männlichen Patienten auftreten. Der Diabetes mellitus stellt an sich ein erhöhtes Risiko für das Auftreten dieses Krankheitsbildes dar. Die Häufigkeit liegt aber unter den SGLT-2-Inhibitoren höher als unter anderen Therapieformen. Bei Fournier-Gangrän handelt es sich um ein seltenes, aber schwerwiegendes und potenziell lebensbedrohliches Ereignis, das einen dringenden chirurgischen Eingriff und eine Behandlung mit Antibiotika erfordert. Patienten sollten einen Arzt aufsuchen, wenn Schmerzen, Berührungsempfindlichkeit, Erythem oder Schwellungen im Bereich der Genitalien oder des Perineums gleichzeitig mit Fieber oder Unwohlsein auftreten.
- Ebenfalls sicherheitsrelevant unter den SGLT-2-Inhibitoren sind Ketoazidosen bei nur gering erhöhten Glukosewerten (9). Es wird empfohlen, SGLT-2-Inhibitoren im Fall von schweren Erkrankungen mit stationärer Behandlung sowie bei operativen Eingriffen vorübergehend abzusetzen.

9 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: „Aus der UAW-Datenbank“: Atypische diabetische Ketoazidosen im Zusammenhang mit SGLT-2-Hemmern (Gliflozine). Dtsch Arztebl 2018; 115: A 1671-1672.

Informationen für Patienten

- Es soll über mögliche Genitalinfektionen informiert werden, damit eine Behandlung dieser Komplikationen ggf. frühzeitig erfolgen kann.
- Und es soll dazu geraten werden, SGLT-2-Inhibitoren bei schweren akuten Erkrankungen oder operativen Eingriffen nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt zu pausieren.

Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer und patientenrelevanter Endpunkte

Glinide (Repaglinid, Nateglinid)

- Aus der Gruppe der Glinide ist in Deutschland nur **Repaglinid** verfügbar. Wie Sulfonylharnstoffe stimulieren Glinide die Insulinsekretion. Die Dosierung erfolgt vor den Hauptmahlzeiten, also meist dreimal täglich. Endpunktstudien liegen zu Gliniden nicht vor. Repaglinid darf nur bei eGFR < 25 ml/min zulasten der GKV verordnet werden, Nateglinid gar nicht.
- Die Tagestherapiekosten liegen bei etwa € 0,50–0,80.

DPP-4-Inhibitoren

- DPP-4-Inhibitoren bremsen die Aktivität der Dipeptidylpeptidase(DPP)-4 und verzögern so den Abbau der postprandial ausgeschütteten Inkretinhormone GLP-1 und GIP. Die längere Wirkung von GLP-1 führt zur Steigerung der Insulinsekretion und Hemmung der Glukagonsekretion. Zur Verfügung stehen: **Sitagliptin**, **Vildagliptin** und **Saxagliptin**.
- DPP-4-Inhibitoren sind schwache Senker des HbA1c und führen oft zu Therapieversagen. Sie bedingen weder Gewichtszunahme noch -reduktion.
- Mit der TECOS-Studie liegt für Sitagliptin eine Studie zur kardiovaskulären Sicherheit vor. Nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von drei Jahren zeigte sich für den kombinierten Endpunkt (kardiosvaskulärer Tod, nichttödlicher Herzinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris) kein Vorteil für die mit Sitagliptin behandelte Gruppe (10).
- Die Tagestherapiekosten liegen bei etwa € 0,35–1,00.

10 Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al.: TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 232-242.

Dosierung

- Sitagliptin und Saxagliptin werden in 100 mg bzw. 5 mg einmal täglich dosiert. Vildagliptin in 50 mg zweimal täglich.
- Eine Dosisreduktion ist bei Sitagliptin notwendig: eGFR ≤ 45 ml/min: 50 mg und GFR ≤ 30 ml/min: 25 mg; Saxagliptin: eGFR < 45 ml/min: 2,5 mg; Vildagliptin eGFR ≤ 50 ml/min: 1 × 50 mg. Bei einer eGFR ≤ 15 ml/min können Sitagliptin und Vildagliptin in reduzierter Dosis gegeben werden.

Ausgewählte Nebenwirkungen

- DPP-4-Inhibitoren verursachen nur sehr selten Hypoglykämien. Als Nebenwirkungen können Angioödem, Urtikaria und andere immunvermittelte Hauteffekte auftreten, und es kann zu Nebenwirkungen am Pankreas, zu einem signifikanten Anstieg von Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz durch Saxagliptin sowie zu einer geringen, aber

signifikanten Zunahme der Retinopathie durch Sitagliptin kommen. DPP-4-Inhibitoren können auch bei Niereninsuffizienz eingesetzt werden.

- Auch bei den DPP-4-Inhibitoren können akute Pankreatitiden auftreten. Bei einer Vorgeschichte einer chronischen oder akuten Pankreatitis sollte vom Einsatz von DPP-4-Inhibitoren Abstand genommen werden.

Algorithmus „Medikamentöse Therapie des T2DM“

Der in Abbildung 2 dargestellte Algorithmus „Medikamentöse Therapie des T2DM“ stammt aus der NVL Typ-2-Diabetes und bildet die gemeinsame Sichtweise der verschiedenen Fachgesellschaften und Organisationen auf Basis systematischer Recherchen ab. Der Algorithmus bezieht sich nicht auf Patienten mit schwerer Stoffwechseldekompensation bzw. Notfallsituationen.

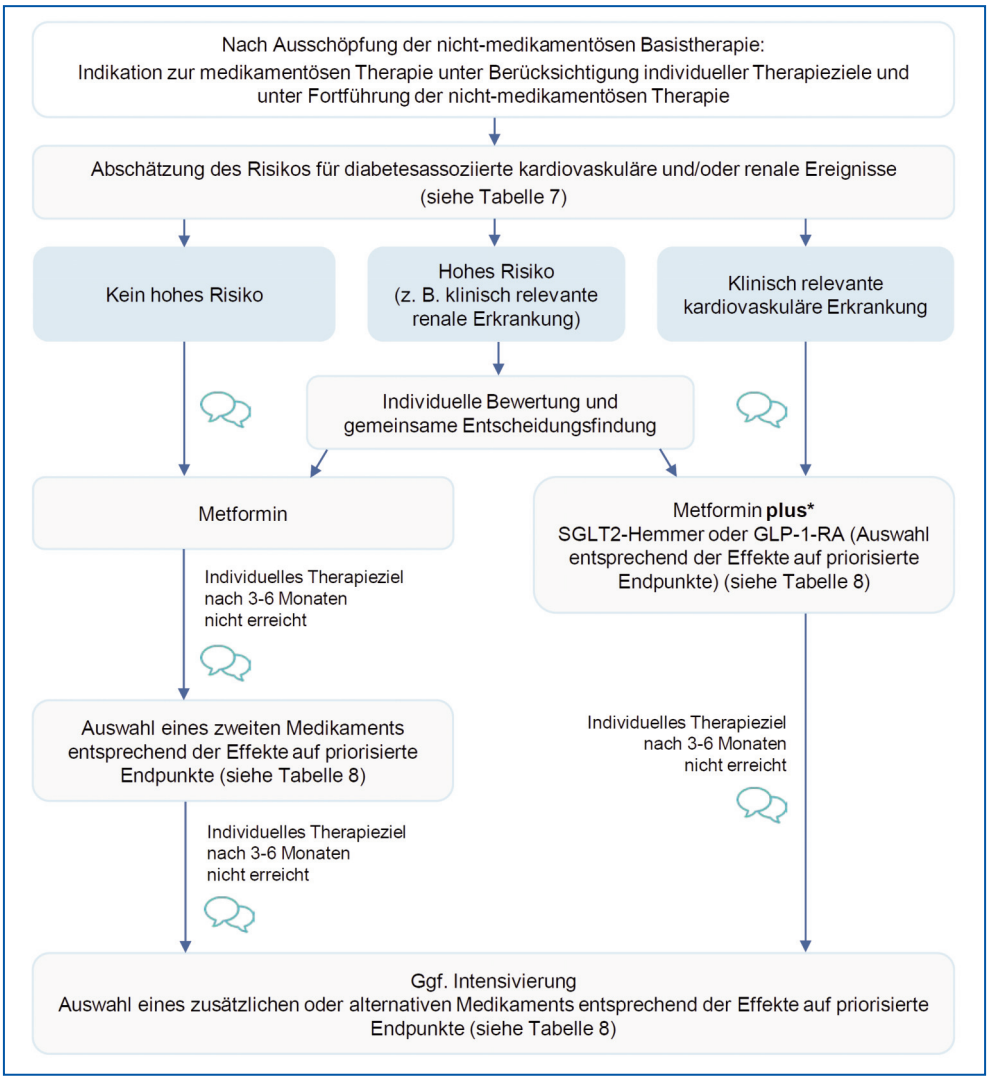

Abbildung 2: Algorithmus „Medikamentöse Therapie des T2DM“ (Quelle: Nationale Versorgungs-Leitlinie Typ 2-Diabetes (3))

= Überprüfung der Therapiestrategie und des Therapieziels in partizipativer Entscheidungsfindung

* Bei einem HbA_{1c} von ≤ 7 % liegen keine Daten für die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie bei Menschen mit T2DM ohne Herzinsuffizienz vor.

Therapie bei Patienten mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko

- Substanz der ersten Wahl ist Metformin. Wenn Metformin allein nicht ausreicht, um das individuell vereinbarte HbA_{1c}-Ziel zu erreichen, sollte die Therapie um Glibenclamid erweitert werden. Konkret wird dies empfohlen für unter 70-Jährige mit HbA_{1c} > 8,0 % und über 70-Jährige mit HbA_{1c} > 8,5 %.
- Anders als von unterschiedlichen Seiten suggeriert, haben die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid und Glimepirid kein kardiovaskuläres Schadpotenzial, wenn sie nicht zu Hypoglykämien führen. Wenn keine zu niedrigen HbA_{1c}-Ziele (< 7,5 %) angestrebt werden, ist das Hypoglykämie-Risiko sehr gering. Für Glibenclamid konnte in der ADOPT-Studie (11) sogar ein kardiovaskulärer Nutzen belegt werden, Glimepirid erwies sich in der CAROLINA-Studie (4) als kardiovaskulär unschädlich.
- Wegen der insgesamt schlechten Datenlage zu Kombinationstherapie, die mit Ausnahme von Metformin nicht ausreichend untersucht erscheint, sollten Zweifachkombinationen insbesondere mit Metformin erfolgen und Dreifachkombinationen möglichst vermieden werden. Werden Sulfonylharnstoffe eingesetzt, soll Metformin nicht abgesetzt werden.

11 Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006; 355: 2427-2443.

Therapie bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung

- Bei manifester kardiovaskulärer Erkrankung ergab sich in Studien ein relevanter Vorteil für eine Kombination SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten, wenn das individuelle HbA_{1c}-Ziel mit Metformin allein nicht erreicht werden konnte. In dieser Patientengruppe konnte eine verringerte Mortalität gezeigt werden.
- Für den Nutzen von Empagliflozin oder Liraglutid bei Personen mit kardiovaskulären Erkrankungen und einem HbA1c unter 7,0 % gibt es bisher keine ausreichende Evidenz.

Therapie bei hohem kardiovaskulärem Risiko

- Bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, aber ohne bislang eingetretene kardiovaskuläre Erkrankungen, sollten die oben genannten SGLT-2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptor-Agonisten nur angeboten werden, wenn Glibenclamid wegen eines spezifisch erhöhten individuellen Hypoglykämie-Risikos nicht infrage kommt.
- Die Definition eines hohen kardiovaskulären Risikos wird von unterschiedlichen Fachgesellschaften sehr unterschiedlich empfohlen. Die European Society of Cardiology wertet schon das Vorliegen eines T2DM oder einer chronischen Niereninsuffizienz als KHK-Äquivalent. Dieser Sichtweise können sich die Autoren nicht anschließen. Wir empfehlen die Verwendung des arriba®-Rechners (www.arriba-hausarzt.de).

Therapie bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz

- Metformin und Sulfonylharnstoffe können jedoch bei nachlassender Nierenfunktion ab einer GFR < 60 ml/min nur noch bedingt eingesetzt werden, ab einer GFR < 30 ml/min sind sie kontraindiziert. Für den sachgerechten Einsatz von oralen Antidiabetika bei Menschen mit T2DM und Niereninsuffizienz ist die Kenntnis der aktuellen Nierenfunktion (eGFR) essenziell. Bei unzureichender Stoffwechselführung unter oralen Antidiabetika oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten kann ein Versuch mit dem allerdings nur schwach wirksamen Sitagliptin versucht, ansonsten Insulin eingesetzt werden. In Tabelle 2 sind die Kriterien für die Auswahl der medikamentösen Therapie und deren Intensivierung.

Tabelle 2: Antidiabetika bei Niereninsuffizienz

Wirkstoff	Dosis	CKD 3 (GFR 60–30 ml/min)	CKD 4 (GFR 29–15 ml/min)	CKD 5 (GFR < 15 ml/min)
Acarbose	3 × 50 mg bis 3 × 200 mg	möglich	kontraindiziert bei GFR < 25 ml/min	kontraindiziert
Dapagliflozin	5–10 mg	möglich, keine Dosisanpassung	GFR < 25 ml/min: nicht empfohlen	nicht empfohlen
Dulaglutid	0,75–1,5 mg/Woche	möglich, keine Dosisanpassung	möglich, keine Dosisanpassung	nicht empfohlen
Empagliflozin	10–25 mg	10 mg	nicht empfohlen	nicht empfohlen
Exenatid	2 × 5 bis 2 × 10 µg	2 × 5 µg	nicht empfohlen	nicht empfohlen
Glibenclamid	1,75–10 mg	mit Vorsicht einsetzen	kontraindiziert	kontraindiziert
Glimepirid	1–6 mg	mit Vorsicht einsetzen	kontraindiziert	kontraindiziert
Gliquidon	30–90 mg	mit Vorsicht einsetzen	kontraindiziert	kontraindiziert
Insulin	variabel	möglich	möglich, ggf. Dosisreduktion erforderlich	möglich, ggf. Dosisreduktion erforderlich
Liraglutid	0,6–1,8 mg	möglich	möglich	nicht empfohlen
Metformin	500–2000 mg	2 × 500 mg	kontraindiziert	kontraindiziert
Repaglinid	0,2–12 mg	möglich	möglich	nicht empfohlen
Pioglitazon	15–45 mg	15–45 mg	15–45 mg	GFR < 4 ml/min und Dialyse: kontraindiziert
Saxagliptin	2,5–5 mg	GFR < 45 ml/min: 2,5 mg	2,5 mg	nicht empfohlen
Sitagliptin	50–100 mg	GFR < 45 ml/min: 50 mg	25 mg	25 mg
Semaglutid	0,25–0,5 mg	möglich	möglich	nicht empfohlen
Vildaglitpin	2 × 50 mg	GFR < 50 ml/min: 1 × 50 mg	1 × 50 mg	1 × 50 mg

CKD: chronische Nierenerkrankung; GFR: glomeruläre Filtrationsrate.

Fazit für die Praxis

Die Behandlung des T2DM hat sich in den vergangenen Jahren deutlich gewandelt. Sowohl die technischen Therapieziele (HbA_{1c}, Blutdruck, Cholesterin) als auch die verwendeten Therapien müssen an die spezielle Situation des einzelnen Patienten angepasst werden.

Durch die Einführung von Substanzen, die neben einer (nur geringen bis moderaten) Blutzuckersenkung das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und/oder die Gesamtmortalität reduzieren, liegt der Fokus nicht mehr auf einer alleinigen Blutzuckersenkung und die Ziele für den HbA_{1c} sind weniger strikt geworden. Die neue NVL Typ-2-Diabetes spiegelt diese Entwicklung wider.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Andreas Klinge, Hamburg
klinge@diabetes-eidelstedt.de

Dr. med. Günther Egidi, Bremen

Professor Dr. med. Ulrich A. Müller, Jena

Rebound-Phänomen nach Einnahme von Paxlovid™

Zieschang, M.
Dicheva-Radev, S.
Dormann, H.
Graafen, S.

Der Fall

Der AkdÄ wurde ein „Relapse-Phänomen" nach der Behandlung mit Paxlovid™ gemeldet. Ein 62-jähriger Patient wurde positiv auf SARS-CoV2 (COVID-19) mittels PCR (ct-Wert = 23) getestet und nahm Paxlovid™ für fünf Tage ein. Drei Tage nach Beendigung der medikamentösen Behandlung begann erneut die typische COVID-19-Symptomatik mit Gliederschmerzen, Husten, Schnupfen und Kopfschmerzen. Ein Antigen-Schnelltest fiel positiv aus, sowie eine PCR-Testung (ct-Wert = 21), die sechs Tage nach Ende der Paxlovid™-Gabe durchgeführt wurde.

Die Einnahme von Paxlovid™ wurde korrekt und vollständig wie in der Produktinformation beschrieben durchgeführt. Eine negative PCR-Testung nach der Beendigung der Paxlovid™-Gabe erfolgte nicht, der vom Patienten durchgeführte Schnelltest war zwischenzeitlich negativ.

Das Arzneimittel

Paxlovid™ (150 mg Nirmatrelvir (PF-07321332) + 100 mg Ritonavir Filmtabletten) ist zugelassen zur Behandlung einer Coronavirus-Erkrankung (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln (1).

Die empfohlene Dosierung beträgt 300 mg Nirmatrelvir und 100 mg Ritonavir zur gleichzeitigen Einnahme alle zwölf Stunden über einen Zeitraum von fünf Tagen.

Die Evidenz

Eine Recherche zu dieser Meldung zeigte, dass es sich nicht um einen Einzelfall handelt. Im Deutschen Ärzteblatt wurde auch über einen solchen Fall berichtet. Hoehl et al. stellten in einem Research Letter den Fall einer Patientin vor, die trotz doppelter Impfung SARS-CoV-2 positiv getestet war und mit Paxlovid™ behandelt wurde. Dabei bildete sich die Symptomatik zunächst zurück und die Patientin wurde negativ getestet. Am zehnten Tag nach der Ersttestung kam es dann unter erneutem Einsetzen von Kältegefühl, Schüttelfrost, Rhinitis, Cephalgie und Diarrhö zu einem erneuten Anstieg der Viruslast mit einem positiven PCR-Test. Die Autoren nehmen an, dass in diesem Fall durch die medikamentöse Senkung der Viruslast eine ausreichende Immunreaktion zur dauerhaften Eliminierung des Virus unterdrückt oder verzögert wurde. Das Auslassen der letzten Paxlovid™-Dosis aufgrund starker Nebenwirkungen könne dies begünstigt haben (2).

Prominentester Paxlovid™-Patient, der ein Rebound-Phänomen im Sommer 2022 erlitt, war der amtierende amerikanische Präsident Joe Biden. Auch er wurde mit Paxlovid™ behandelt, war zwischenzeitlich negativ getestet und durfte seine Quarantäne beenden. Einige Tage später bekam er erneut Husten und wurde wieder positiv getestet (3).

Die amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) warnten bereits im Mai 2022 in einem Health Advisory, dass nach der Gabe von Paxlovid™ ein COVID-19-Rebound beobachtet wurde, der etwa zwei bis acht Tage nach der initialen Genesung (negativer Test) auftrat und sich durch das erneute Auftreten von COVID-19-Symptomen oder einer erneuten positiven Testung auf COVID-19 auszeichnete (4). Unter den Betrof-

Literatur

1 Pfizer Europe MA EEIG: Fachinformation „Paxlovid™ 150 mg + 100 mg Filmtabletten". Stand: Oktober 2022.

2 Hoehl S, Toptan T, Rabenau HF, Ciesek S: The relapse phenomenon in mild COVID treated with nirmatrelvir/ritonavir in an immunocompetent patient. Dtsch Arztebl Int 2022; 119: 619-620.

3 Biden continues to test positive for COVID-19 after relapse: https://www.voanews.com/a/biden-continues-to-test-positive-for-covid-19-after-relapse-/6684327.html (letzter Zugriff: 8. Dezember 2022). VOA News vom 2. Auguat 2022.

4 COVID-19 rebound after paxlovid treatment: https://emergency.cdc.gov/han/2022/han00467.asp (letzter Zugriff: 8. Dezember 2022). CDC Health Alert Network, 24. Mai 2022.

fenen waren auch geimpfte und geboosterte Patienten. Alle hatten laut CDC einen leichten Krankheitsverlauf. Sowohl die Symptome als auch die positiven Testergebnisse besserten sich oder verschwanden (im Median nach drei Tagen) ohne zusätzliche Anti-COVID-19-Behandlung. Die CDC gingen davon aus, dass der COVID-19-Rebound nicht auf eine Reinfektion mit SARS-CoV-2 oder die Entwicklung einer Resistenz gegen Paxlovid™ zurückzuführen war; außerdem wurden bei den bekannten Fällen keine anderen Erreger von Atemwegsinfektionen festgestellt.

Bereits in der klinischen Zulassungsstudie zu Paxlovid™ wiesen 1–2 % der Patienten nach Abschluss der Behandlung ein oder mehrere positive PCR-Testergebnisse auf, nachdem sie zuvor negativ getestet worden waren. Allerdings waren davon auch Patienten aus dem Placebo-Arm betroffen, sodass dies nicht allein auf die Gabe von Paxlovid™ zurückgeführt wurde. Insbesondere weil bei diesen Patienten weder Hospitalisierungen noch Todesfälle vermehrt auftraten. Zudem gab es keine Hinweise darauf, dass der Rebound aufgrund der Entwicklung von Resistenzen gegen Paxlovid™ auftrat (5). Laut FDA gab es zu diesem Zeitpunkt keine Belege für den Nutzen einer längeren Behandlung mit Paxlovid™ (z. B. zehn Tage statt der empfohlenen fünf Tage) oder der Wiederholung einer Behandlung mit Paxlovid™ bei Patienten mit wiederkehrenden COVID-19-Symptomen nach Abschluss einer Behandlung (5).

Im Juni 2022 empfahl das Center for Drug Evaluation and Research (CDER) der FDA allerdings, dass die Fachinformation zu Paxlovid™ bezüglich des viralen RNA-Rebound in der pivotalen Studie EPIC-HR aktualisiert wird. Da Berichte über solche Fälle von COVID-19-Rebounds großes mediales Interesse erweckt hatten, sollten die Ergebnisse der Analysen der Abstrichproben in der EPIC-HR-Studie dargestellt werden, um die Fachkreise besser zu informieren. Diese Analysen der SARS-CoV-2-RNA-Spiegel nach Beendigung der Behandlung wurden in beiden Armen der Studie sowohl vom Sponsor als auch von der FDA unabhängig voneinander durchgeführt (siehe Kasten).

Zwischenzeitlich flammten insbesondere in den USA die Medienberichte über COVID-19-Rebounds auf. Daraufhin wurde von der FDA eine Studie als Bedingung zur Zulassung von Paxlovid™ beauflagt. Der Zulassungsinhaber Pfizer wird eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit Patienten durchführen, die nach einer initialen Behandlung mit Paxlovid™ einen Rebound bekommen, um insbesondere die nachfolgende, zweite Gabe von Paxlovid™ zu evaluieren, die laut Medienberichte in den USA von manchen Ärzten propagiert wird. Die Ergebnisse dieser Studie sollen im September 2023 vorgelegt werden (6).

5 FDA updates on paxlovid for health care providers: https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-updates-paxlovid-health-care-providers (letzter Zugriff: 8. Dezember 2022). FDA, 4. Mai 2022.

6 Emergency Use Authorization (EUA) for Paxlovid. Center for Drug Evaluation and Research Review Memorandum: https://www.fda.gov/media/161018/download (letzter Zugriff: 8. Dezember 2022). CDER – FDA, 5. August 2022.

7 Pfizer Private Limited: Fact sheet for healthcare providers: interim authorization of Paxlovid™: https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=16664 (letzter Zugriff: 8. Dezember 2022). Stand: 3. November 2022.

Text der US-amerikanischen Fachinformation
(Fact sheet for healthcare providers: interim authorization of Paxlovid™, Stand: 3. November 2022) (7)

Viraler RNA-Rebound

Nach der Behandlung wurden bei einer Subgruppe von Patienten, die Paxlovid™ bzw. Placebo bekommen haben, am Tag 10 und/oder Tag 14 erhöhte SARS-CoV-2-RNA-Ausscheidungsmengen (im Sinne eines Rebounds der viralen RNA) in den nasopharyngealen Proben beobachtet, unabhängig von den COVID-19-Symptomen. Die Häufigkeit des RNA-Rebounds variierte je nach Definition der Analyseparameter, war aber im Allgemeinen vergleichbar in beiden Studienarmen (Paxlovid™ oder Placebo), unabhängig von der verwendeten Rebound-Definition. Im Placebo-Arm war die Inzidenz des RNA-Rebounds im Vergleich zum Paxlovid™-Arm ähnlich oder etwas geringer zu allen Studienzeitpunkten, sowohl während als auch nach der Behandlung.

Der virale RNA-Rebound war nicht mit dem primären klinischen Endpunkt der Studien – COVID-19-bedingte Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache – bis zum Tag 28 nach Beginn der Behandlung assoziiert. Auch war er nicht mit einer Resistenz gegenüber der Behandlung assoziiert, wie die Sequenzierung der SARS-CoV-2-Hauptprotease zeigte. Die klinische Relevanz des Anstiegs der viralen RNA nach der Behandlung mit Paxlovid™ oder Placebo ist derzeit unklar.

In einem im Juni in JAMA erschienenen Artikel werden weitere Fälle beschrieben und die möglichen Ursachen eines Rebounds diskutiert unter der Prämisse: „Is it the drug, or is it the disease?“ (8). Als ein Beispiel, das dagegenspricht, dass der Rebound Teil des natürlichen Infektionszyklus von COVID-19 sein könnte, wird die Erfahrung der National Basketball Association (NBA) aufgeführt, die täglich ihr komplettes Personal testet. Vom 14. Dezember 2021 bis zum 1. März 2022 – ein Zeitraum, in dem die Omicron-Variante vorherrschend war – gab es Rebounds nur bei den Basketballspielern, nicht aber unter den fast 1000 NBA-Mitarbeitern, die mit COVID-19 diagnostiziert wurden, aber im Gegensatz zu den Spielern nicht mit Nirmatrelvir/Ritonavir behandelt wurden (8).

In einer retrospektiven, nicht „peer reviewed“ Analyse von elektronischen Patientenakten aus den USA (9) wurden 13.644 Patienten (> 18 Jahre) evaluiert, die in der Zeit vom 1. Januar 2022 bis 6. August 2022 mit Paxlovid™ oder Molnupiravir aufgrund einer COVID-19-Infektion behandelt wurden. Untersucht wurden drei Endpunkte eines möglichen Rebounds nach 7 und 30 Tagen: COVID-19-Infektionen, COVID-19-Symptome und COVID-19-bedingte Krankenhauseinweisungen (Tabelle 1). Wurde nach der Krankheitsschwere gematcht, gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Arzneimitteln. Die Patienten mit Rebound hatten jedoch mehr Risikofaktoren als die ohne Rebound.

8 Rubin R: From positive to negative to positive again – the mystery of why COVID-19 rebounds in some patients who take Paxlovid. JAMA 2022; 327; 24: 2380-2382.

9 Wang L, Berger NA, Davis PB et al.: COVID-19 rebound after Paxlovid and molnupiravir during January-June 2022. medRxiv 2022; 2022.06.21.22276724.

Tabelle 1: COVID-19-Rebounds (9)

Endpunkt	Paxlovid™ (n = 11.270)		Molnupiravir (n = 2.374)	
	Anteil der Patienten mit Ereignis nach 7 Tagen [in %]	Anteil der Patienten mit Ereignis nach 30 Tagen [in %]	Anteil der Patienten mit Ereignis nach 7 Tagen [in %]	Anteil der Patienten mit Ereignis nach 30 Tagen [in %]
COVID-19-Infektionen	3,53	5,40	5,86	8,59
COVID-19-Symptome	2,31	5,87	3,75	8,21
COVID-19-bedingte Krankenhauseinweisungen	0,44	0,77	0,84	1,39

Offene Fragen

Derzeit ist noch unklar, ob ein Rebound-Phänomen nach Behandlung einer COVID-19-Erkrankung mit Paxlovid™ signifikant häufiger ist als nach spontanem Verlauf. Folgende Fragen können aktuell nicht abschließend beurteilt werden:

- Ist eine zusätzliche Behandlung mit Paxlovid™ oder anderen Anti-SARS-CoV-2-Therapien in Fällen erforderlich, in denen ein COVID-19-Rebound bei entsprechenden Risikopatienten vermutet wird?
- Ist eine Übertragung der Infektion während des COVID-19-Rebounds möglich?
- Wie sollten sich Patienten nach Beginn der Rebound-Symptome verhalten und wie lange eine Maske tragen?
- Gibt es ein SARS-CoV2-variantenspezifisches Risiko für einen COVID-19-Rebound?

Fazit für die Praxis

Ein COVID-19-Rebound nach Behandlung mit Paxlovid™ ist gekennzeichnet durch ein zeitnahes Wiederauftreten der Symptome und/oder einen neuen positiven Test nach

einem negativen Test. Derzeit gibt es keine Berichte über schwere Erkrankungen bei Personen mit COVID-19-Rebound sowie keine Hinweise, dass eine zusätzliche Behandlung gegen COVID-19 bei einem Rebound erforderlich ist. Auf der Grundlage der derzeit verfügbaren Daten wird lediglich die Überwachung der Patienten mit einem Wiederauftreten der Symptome nach Abschluss einer Behandlung mit Paxlovid™ empfohlen.

Bei der Verordnung/Abgabe von Paxlovid™ sollten die Patienten auf die Möglichkeit dieses Phänomens hingewiesen werden, insbesondere wenn sie beruflich mit Risikopatienten zu tun haben (Pflegekräfte etc.). Bei Wiederauftreten von COVID-19-typischen Beschwerden nach Ende der Therapie und erfolgter negativer Testung sollte eine erneute Testung eingeleitet werden.

Fälle von COVID-19-Rebounds nach der Behandlung mit Paxlovid™ sollten der AkdÄ gemeldet werden: https://www.akdae.de/arzneimittelsicherheit/uaw-meldung.

Interessenkonflikte
Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

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

Prof. Dr. med. Harald Dormann, Erlangen

Dr. med. Dr. Stefan Graafen, Flörsheim

Alpträume und optische Halluzinationen unter Atorvastatin

Bschor, T.

Fallbericht

Der AkdÄ wurde der Fall einer 63-jährigen Patientin berichtet, die zur Sekundärprophylaxe eines Schlaganfalls bei Hyperlipidämie Atorvastatin 20 mg am Abend einnahm. Nach dreimaliger gut vertragener Einnahme entwickelte die Patientin am vierten Tag kurz nach der Einnahme optische Halluzinationen („davon laufende Spinnen") und optische Wahrnehmungsverzerrungen („Parkettmuster wankt"), die im Wachzustand auftraten. Die Orientierung war ungestört. Zudem wurde berichtet, dass die Patientin als weitere Symptomatik auch neu aufgetretene Alpträume entwickelt hatte. Nach einigen Stunden verschwanden die Beschwerden, traten aber abermalig nach erneuter Atorvastatin-Einnahme auf. Zeitgleich wurde eine Medikation mit Lercanidipin 10 mg/d sowie ASS 100 mg/d begonnen. Drei Wochen vor der Symptomatik hatte die Patientin aufgrund einer Coxalgie mit der Einnahme von Etoricoxib 90 mg/d begonnen. Zudem nahm sie seit Jahren ein Kombinationspräparat aus Ramipril und HCT (5/25 mg/d) ein.

Arzneimittel

Atorvastatin ist ein selektiver, kompetitiver Hemmstoff der HMG-CoA-Reduktase, die geschwindigkeitsbestimmend die Synthese von Cholesterin katalysiert. Atorvastatin senkt die Konzentrationen von Plasmacholesterin und Lipoproteinen im Serum durch Hemmung der HMG-CoA-Reduktase und demzufolge der Cholesterinbiosynthese in der Leber und erhöht die Anzahl der hepatischen LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche, wodurch die Aufnahme und der Abbau von LDL beschleunigt werden (1).

Atorvastatin ist zur Behandlung einer Hypercholesterinämie und zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten zugelassen, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird, zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren (1).

Neben allgemein häufigen, eher unspezifischen Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und gastrointestinalen Beschwerden werden in der Fachinformation von Atorvastatin als häufige Nebenwirkungen benannt: Nasopharyngitis, pharyngolaryngeale Schmerzen einschließlich Nasenbluten, allergische Reaktionen, Hyperglykämie, Dyspepsie sowie Myalgie und Arthralgie. Aufgrund der Gefahr der Erhöhung von Transaminasen sind regelmäßige Laborkontrollen angeraten (1).

An (potenziell) zentralnervösen und psychiatrischen Nebenwirkungen werden in der Fachinformation benannt (1): Albträume, Schlaflosigkeit, Benommenheit, Störungen des Geschmacksempfindens, verschwommenes Sehen, Sehstörungen und Amnesie.

Krankheitsbild

Optische Halluzinationen sind eine Symptomatik des ZNS. Die Art der optischen Halluzinationen („davon laufende Spinnen") hat die gleiche Charakteristik, wie sie typischerweise auch Halluzinationen im Rahmen eines Deliriums haben (klein, viel, beweglich). Das alleinige Vorliegen optischer Halluzinationen rechtfertigt aber nicht die Diagnose eines Deliriums, das zusätzlich mit Bewusstseinsstörungen und häufig weiteren Symptomen wie

Literatur

1 Viatris Pharma GmbH: Fachinformation „Sortis® Filmtabletten". Stand: Mai 2022.

kognitiven Beeinträchtigungen (bei der Patientin: keine Orientierungsstörungen), motorischen Auffälligkeiten (Unruhe, Nesteln) und vegetativen Störungen einhergeht.

Bewertung der Kausalität

Die Patientin entwickelte am vierten Tag nach dem Beginn einer abendlichen Einnahme von Atorvastatin für einige Stunden optische Halluzinationen und optische Wahrnehmungsverzerrungen und Albträume. Dies wiederholte sich zweimal an den nächsten Abenden, bis Atorvastatin abgesetzt wurde.

Höchstwahrscheinlich relevant für die geschilderte Symptomatik ist eine mutmaßlich erst wenige Tage zurückliegende akute ZNS-Erkrankung, in Form eines Schlaganfalls. Leider liegen keine weiteren Informationen zu Zeitpunkt, Symptomatik und Lokalisation und Ausmaß des morphologischen Schadens vor; indirekt kann aber geschlossen werden, dass die Krankenhausaufnahme aufgrund eines mutmaßlich frischen Schlaganfalls erfolgte. Eine akute ZNS-Erkrankung ist ein Risikofaktor nicht nur für das Auftreten eines Delirs, sondern auch für andere ZNS-UAW von Medikamenten. Ein Zusammenhang der optischen Wahrnehmungsstörungen der Patientin mit der Atorvastatin-Einnahme – auf dem Boden einer durch den Schlaganfall erhöhten Vulnerabilität – ist sehr wahrscheinlich. Da Statine wie Atorvastatin häufig zur Sekundärprophylaxe nach Schlaganfällen eingesetzt werden, ist die geschilderte Konstellation häufig und relevant.

Die Nebenwirkung bei dieser Patientin ist als mild zu bewerten. Sie klang jeweils nach einigen Stunden vollständig ab, es kam zu keinen Komplikationen und keinen bleibenden Schäden. Nach Umsetzen auf ein anderes Statin konnte die Behandlung der Hyperlipidämie problemlos fortgesetzt werden. Dennoch ist die gemeldete Nebenwirkung als relevant zu bezeichnen. Sie weist auf eine Störung der ZNS-Funktion hin. Halluzinationen können große Ängste auslösen und Patienten stark verunsichern, und es kann sogar zu Fehlhandlungen aufgrund von Halluzinationen kommen, zum Beispiel zu einer panischen Flucht unter unzureichender Beachtung von Sicherheitsaspekten. Auch beim Auftreten während der Steuerung von Fahrzeugen oder Maschinen können Halluzinationen ein Sicherheitsrisiko bergen.

Das Risiko von Halluzinationen und anderen Wahrnehmungsstörungen wird in der Fachinformation von Atorvastatin sowie unter den restlichen Statinen bislang nicht benannt. Bezüglich der möglichen Nebenwirkungen im Bereich der Sinneswahrnehmungen werden dort nur benannt „Störungen des Geschmacksempfindens, verschwommenes Sehen, Sehstörungen“, worunter nicht gustatorische oder optische Halluzinationen zu fassen wären. Die von der Patientin mutmaßlich ebenfalls als Nebenwirkung erlebten Albträume hingegen werden in der Fachinformation benannt und sind bezüglich ihres Schweregrades/Gefahrenpotenzials als geringer einzuschätzen, wenngleich sie subjektiv sehr belastend sein können.

In der EudraVigilance-Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen (https://www.adrreports.eu/de/index.html) finden sich zum 1. Dezember 2022 Meldungen zu optischen Halluzinationen bzw. Albträumen unter den Statinen wieder (Tabelle 1).

Tabelle 1: Gemeldete Verdachtsfälle von ausgewählten Arzneimittelnebenwirkungen unter Statinen (Quelle: EudraVigilance-Datenbank)

Wirkstoff	Anzahl Verdachtsmeldungen (Stand: 1.12.2022)*				
	Halluzinationen	Optische Halluzinationen	Alpträume	Delir	Wahnsymptome + Wahnerkrankungen
Atorvastatin	169	38	333	51	67
Fluvastatin	13	4	17	2	2
Pravastatin	36	10	39	10	6
Rosuvastatin	50	8	117	33	58
Simvastatin	75	13	168	44	9

* nur für zentralisiert zugelassene Arzneimittel.

Grundsätzlich lassen diese Zahlen keine Aussage über die tatsächliche Inzidenz der jeweiligen Nebenwirkung zu. Diese Meldungen sind keine bestätigten Nebenwirkungen und kein Beweis dafür, dass eine Reaktion tatsächlich aufgrund des Arzneimittels aufgetreten ist. Es muss zudem berücksichtigt werden, dass es sich nicht um einzelne Patientenfälle handelt, sondern um gemeldete mögliche Nebenwirkungen. So können für einen Patienten mehrere Reaktionen gemeldet worden sein. Auch ist es ohne eine vertiefende Analyse unklar, ob in allen gemeldeten Fällen ein zumindest theoretisch möglicher (zeitlicher) Zusammenhang mit einem Statin bestand und inwiefern andere, gleichzeitig eingenommene Arzneimittel als Ursache infrage kommen könnten.

Die in der Tabelle 1 zusammengefassten Verdachtsmeldungen zeigen, dass sich hierunter in relevantem Umfang Halluzinationen und andere psychotische Symptome/Störungen befinden: So werden z. B. unter Atorvastatin insgesamt 169 Halluzinationen berichtet, darunter 105 ohne Angabe der Sinnesmodalität und 38 optische. 51 Delirien werden berichtet, 67 Meldungen betreffen Wahnsymptome und Wahnerkrankungen. 36 Meldungen betreffen unspezifische psychotische Störungen oder Symptome, unter denen sich potenziell auch Fälle mit Halluzinationen verbergen können.

Noch sehr viel häufiger, aber in der Fachinformation benannt, werden Verdachtsfälle verschiedenster Formen von Schlafstörungen berichtet. Unter Atorvastatin wurden z. B. 333 Fälle von Alpträumen übermittelt.

Der Kausalitätszusammenhang zwischen der Atorvastatin-Einnahme und den Halluzinationen der Patientin muss als wahrscheinlich bewertet werden. Zwar trat die Symptomatik erst am vierten Tag nach Medikationsbeginn auf, war dann aber dreimal reproduzierbar durch die Wiederholung der Einnahme und sistierte vollständig nach dem Absetzen der Medikation. Die mutmaßliche akute ZNS-Erkrankung der Patientin (vermutlich frischer Schlaganfall) muss als begünstigender Faktor bezeichnet werden.

Die anderen in zeitlicher Nähe zur Symptomatik neu begonnenen Arzneimittel sind wahrscheinlich ohne kausalen Zusammenhang zu den berichteten Nebenwirkungen. Zeitgleich mit Atorvastatin wurden Lercanidipin und ASS begonnen. Zu kaum einem Medikament weltweit liegt so viel Erfahrung vor, wie zu ASS. Optische Halluzinationen zählen nicht zu den typischen, bekannten Nebenwirkungen von ASS, auch nicht von Lercanidipin. Drei Wochen vor dem Auftreten der Symptomatik begann die Patientin ferner mit Etoricoxib. Der vergleichsweise lange zeitliche Abstand bis zum Auftreten der Nebenwirkungen sprechen ebenfalls gegen eine Relevanz des Coxibs, wenngleich Halluzinationen

in der Fachinformation als gelegentliche Nebenwirkungen aufgeführt werden (2). Da die Symptomatik der Patientin nach Absetzen von Atorvastatin bei aber fortgesetzter Einnahme von ASS, Lercanidipin und Etoricoxib sistierte, ist ein Zusammenhang mit den drei letztgenannten Medikamenten unwahrscheinlich.

Fazit für die Praxis

Halluzinationen kommen unter Atorvastatin als Nebenwirkung vor und sollten daher in die Fachinformation aufgenommen werden. Patientenberichte von solchen Nebenwirkungen sollten als Verdachtsfälle der AkdÄ mitgeteilt werden.

2 Organon Healthcare GmbH: Fachinformation „Arcoxia®“. Stand: Mai 2021.

Interessenkonflikte
Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

Übersicht über Risikoinformationen der AkdÄ aus dem ersten Halbjahr 2022

Hoppenz, C.
Köberle, U.
Gundert-Remy, U.

Mit dem Newsletter Drug Safety Mail (DSM) informiert die AkdÄ über aktuelle Themen der Arzneimittelsicherheit auf Grundlage von Informationen deutscher und anderer Behörden und Institutionen, Rote-Hand-Briefen (RHB) oder Verdachtsfällen von Nebenwirkungen, die der AkdÄ gemeldet wurden. Geplante Änderungen der Fachinformation auf Grund von neu bewerteten Arzneimittelrisiken werden ebenfalls über DSM mitgeteilt. Aktuell erhalten über 22.000 Abonnentinnen und Abonnenten den kostenfreien Newsletter. In der vorliegenden Übersicht werden Risikoinformationen aus dem ersten Halbjahr 2022 zusammenfassend dargestellt.

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

1. Risikoinformationen mit Relevanz für einen großen Kreis von Verordnenden (Tabelle 1): Für die Zuordnung zu dieser Gruppe wird angenommen, dass die Anzahl Behandelter hoch ist und die Arzneimittel nicht überwiegend von spezialisierten Fachärztinnen und Fachärzten verordnet werden. Es handelt sich überwiegend um Risiken mit potenziell schwerwiegenden Folgen.

2. Risikoinformationen mit besonderer Relevanz für einzelne Fachgebiete (Tabelle 2): Diese Gruppe umfasst ähnliche Informationen wie die vorherige. Allerdings handelt es sich hier um Arzneimittel, die vermutlich überwiegend von spezialisierten Fachärztinnen und Fachärzten verordnet werden.

3. Informationen zur Änderung des Wortlauts in der Fachinformation (Tabelle 3): Basierend auf Empfehlungen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) wird über geplante Änderungen der Fachinformationen informiert, die sich aus der monatlichen Diskussion von Risikosignalen ergeben. Informationen über Signale zu Arzneimittelrisiken, die im PRAC diskutiert wurden, sind auch auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zu finden.

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

Im Zeitraum Januar bis Juni 2022 wurden 29 DSM versendet. Elf wurden Gruppe 1 zugeordnet (Tabelle 1). Hierunter fallen auch sieben Informationen im Zusammenhang mit COVID-19-Impfstoffen einschließlich der DSM zu den Sicherheitsberichten des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) sowie im Zusammenhang mit Medikamenten zur Behandlung von COVID-19. Gruppe 2 umfasst elf Informationen (Tabelle 2). Vier Informationen beziehen sich auf die Empfehlungen des PRAC zu Änderungen des Wortlauts der Produktinformation (Tabelle 3) und drei beziehen sich auf die sonstigen Informationen (Tabelle 4).

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

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

Berlthyrox®: Neue Zusammensetzung, neuer Handelsname (Anwendung bei Hypothyreose und bei Erkrankungen, bei denen die Sekretion von TSH supprimiert werden soll)	
Beim Wechsel auf die neue Zusammensetzung (Handelsname: L-Thyroxin BC) sind Unterschiede in der Wirkstoffaufnahme möglich. Es sollten engmaschige Kontrollen erfolgen und die Dosierung ggf. angepasst werden, insbesondere bei sensiblen Patientengruppen wie Patienten mit Schilddrüsenkrebs oder kardiovaskulären Erkrankungen, Schwangeren, Kindern und Älteren.	DSM 2022-01; RHB vom Januar 2022
Sicherheitsbericht des PEI zu den COVID-19-Impfstoffen vom 23.12.2021 DSM 2022-02; Sicherheitsbericht des PEI vom 23.12.2021	
Themen waren unter anderem: – Kinder und Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren (mRNA-Impfstoffe) – Auffrischungsimpfung (mRNA-Impfstoffe) – Myokarditis, Perikarditis (mRNA-Impfstoffe) – Guillain-Barré-Syndrom (Vektorimpfstoffe) – Thrombozytopenie, Immunthrombozytopenie (Vektorimpfstoffe)	
Fentanyl (transmukosaler Verabreichungsweg): Abhängigkeitspotenzial (zugelassen aussschließlich zur Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Erwachsenen, die wegen chronischer Tumorschmerzen bereits eine Basistherapie mit Opioiden erhalten)	
Die Anwendung zur Behandlung akuter Schmerzen, die keine Durchbruchschmerzen sind, und die Behandlung von Patienten ohne Opioid-Basistherapie sind kontraindiziert (erhöhtes Risiko einer Atemdepression). Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Abhängigkeit bei Off-Label-Use.	DSM 2022-04; Durchführungsbeschluss der Kommission vom 31.03.2021
Comirnaty® (COVID-19 mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert)): neue Formulierung	
Zusätzlich zur bisherigen Formulierung (Konzentrat zum Verdünnen) steht für Personen ab 12 Jahren eine neue Formulierung (Fertiglösung) zur Verfügung. Bei der Bestellung besteht keine Auswahlmöglichkeit, und es ist darauf zu achten, welche Formulierung vorliegt. Zur Verringerung des Verwechslungsrisikos haben die Durchstechflaschen Kappen mit unterschiedlichen Farben.	DSM 2022-05 (siehe auch Information zur neuen Formulierung von Comirnaty® 30 µg (ab 12 Jahre); Information zur Vorbereitung der Impfung mit Comirnaty®)
Paxlovid™ (Nirmatrelvir + Ritonavir): Interaktionspotenzial (Anwendung zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben)	
Ritonavir besitzt ein hohes Interaktionspotenzial, u. a. als Inhibitor von CYP3A4 und P-Glykoprotein. Die Anwendung bestimmter Arzneimittel gleichzeitig mit Paxlovid™ ist kontraindiziert. Vor und während der Behandlung sollten mögliche Wechselwirkungen bedacht und die Komedikation überprüft werden. Patienten sollten auf Nebenwirkungen im Zusammenhang mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln überwacht werden.	DSM 2022-08 (siehe auch Information des BfArM zu Paxlovid™; Hinweise zu Arzneimittelwechselwirkungen von Paxlovid™ der Fachgruppe COVRIIN am Robert-Koch-Institut)
Sicherheitsbericht des PEI zu den COVID-19-Impfstoffen vom 07.02.2022 DSM 2022-09; Sicherheitsbericht des PEI vom 07.02.2022	
Themen waren unter anderem: – Kinder unter 12 Jahren (Comirnaty®) – Kinder und Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren (mRNA-Impfstoffe) – Auffrischungsimpfung (mRNA-Impfstoffe) – Herzinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie (mRNA-Impfstoffe, Vektorimpfstoffe) – transverse Myelitis (mRNA-Impfstoffe, Vektorimpfstoffe) – Vaskulitis (mRNA-Impfstoffe, Vektorimpfstoffe)	
COVID-19-Impfungen: Aspiration vor Injektion	
Neue Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO): Bei der notwendigen strikt intramuskulären Applikation wird nun eine Aspiration empfohlen.	DSM 2022-12 (siehe auch Epidemiologisches Bulletin 07/2022 vom 17.02.2022)
Insulin glargin: frühe Hypoglykämie; Bitte um Fallmeldung (Humaninsulinanalogon mit lang anhaltender Wirkdauer)	
Der AkdÄ liegen Berichte von unerwartet frühen Hypoglykämien nach Anwendung von Insulin glargin vor. Es wird um Meldung entsprechender Fälle gebeten, um genauer analysieren zu können, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung von Insulin glargin und frühen Hypoglykämien besteht.	DSM 2022-13

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

Lagevrio®, Paxlovid™: Informationen des BfArM (Anwendung zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben)	
Lagevrio® bzw. Paxlovid™ können seit dem 03.01.2022 bzw. seit dem 25.02.2022 ärztlich verordnet und über den Großhandel bestellt werden.	DSM 2022-15 (siehe auch Information des BfArM zu Lagevrio® und Paxlovid™; Stellungnahme von AWMF und STAKOB: Antivirale Arzneimittel zur Therapie von COVID-19)
Otriven gegen Schnupfen 0,025 % Nasentopfen (Xylometazolin): neuer Dosiertropfer und Altersangabe	
Nach Entwicklung einer neuen Applikationshilfe durch den Hersteller ist das Produkt nun erneut für Säuglinge und Kleinkinder unter zwei Jahren zugelassen und steht ab Mitte Mai 2022 zur Verfügung.	DSM 2022-23; Informationsschreiben der Firma GSK vom Mai 2022 (siehe auch DSM 2020-63)
Sicherheitsbericht des PEI zu den COVID-19-Impfstoffen vom 04.05.2022 DSM 2022-25; Sicherheitsbericht des PEI vom 04.05.2022	
Themen waren unter anderem: – Kinder unter 12 Jahren (Comirnaty®) – Kinder und Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren (Comirnaty®) – Auffrischungsimpfung (mRNA-Impfstoffe) – Melderate pro 1.000 Impfungen (mRNA-Impfstoffe, Vektorimpfstoffe, proteinbasierter Impfstoff Nuvaxovid™)	

Tabelle 2: Risikoinformationen mit besonderer Relevanz für einzelne Fachgebiete

Neurologie	
Mavenclad® (Cladribin-Tabletten): Schwerwiegende Leberschäden, Überwachung der Leberfunktion (Anwendung zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose)	
Berichte über schwerwiegende Leberschäden, meist innerhalb von acht Wochen nach der ersten Einnahmephase. Vor Behandlungsbeginn sollte eine entsprechende Anamnese erhoben werden. Die Leberfunktion sollte vor und ggf. während der Behandlung überprüft und die Einnahme von Cladribin-Tabletten bei Entwicklung einer Leberschädigung unterbrochen oder abgebrochen werden.	DSM 2022-07; RHB zu Mavenclad® (Cladribin-Tabletten) vom 16.02.2022
Hämatologie	
Xagrid® (Anagrelidhydrochrorid): Thromboserisiko nach abruptem Absetzen (Anwendung bei essenzieller Thrombozythämie)	
Nach abruptem Absetzen von Anagrelid besteht ein erhöhtes Risiko für thrombotische Komplikationen, einschließlich Hirninfarkt. Abruptes Absetzen muss vermieden werden. Bei Dosisunterbrechung oder Behandlungsabbruch muss die Thrombozytenzahl regelmäßig kontrolliert werden. Patienten sind über entsprechende Symptome aufzuklären und sollten ggf. ärztliche Behandlung aufsuchen.	DSM 2022-10; RHB zu Xagrid® (Anagrelidhydrochlorid) vom 22.02.2022
Pädiatrie, Rheumatologie, Geburtshilfe, Dermatologie	
Infliximab: Anwendung von Lebendimpfstoffen bei Säuglingen nach Exposition in utero (Anwendung zur Behandlung von rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, ankylosierender Spondylitis, Psoriasis-Arthritis und Psoriasis)	
Infliximab wurde im Serum von Säuglingen nachgewiesen, die in utero und über die Muttermilch mit Infliximab exponiert waren. Da das Infektionsrisiko (auch für schwerwiegende Infektionen) erhöht sein kann, sollten Säuglinge nach Exposition in utero zwölf Monate nach der Geburt in der Regel keine Lebendimpfstoffe erhalten. Die Anwendung von Lebendimpfstoffen bei Säuglingen, die über die Muttermilch exponiert werden, wird in der Regel nicht empfohlen.	DSM 2022-14; RHB zu Infliximab vom 07.03.2022
Dermatologie, Pädiatrie	
„Aus der UAW-Datenbank“: SAPHO-Syndrom im Zusammenhang mit Isotretinoin	
Ein an die AkdÄ gemeldeter Fall sowie Fallberichte in der Literatur deuten auf die seltene Möglichkeit eines kausalen Zusammenhangs zwischen Isotretinoin und SAPHO-Syndrom hin. Gegebenenfalls sollte das SAPHO-Syndrom differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden.	DSM 2022-19; Mitteilung der AkdÄ im Deutschen Ärzteblatt vom 22.04.2022

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

Onkologie	
Rubraca® (Rucaparib): Einschränkung der Indikation	
Nach Auswertung von Daten einer Phase-3-Studie wurde die Indikation von Rucaparib eingeschränkt. Details sind dem Rote-Hand-Brief vom 08.08.2022 sowie der Produktinformation zu entnehmen.	DSM 2022-21; DSM 2022-32; RHB zu Rubraca® vom 08.08.2022
Endokrinologie	
Natpar® (Parathyroidhormon): Lieferengpass der Stärke100 Mikrogramm/Dosis, Produktionseinstellung (Anwendung bei chronischem Hypoparathyreoidismus)	
Nach Ankündigung eines Lieferengpasses von Natpar® 100 Mikrogramm/Dosis im Mai 2022 informierte der Zulassungsinhaber im Oktober 2022 über eine vollständige Einstellung der Produktion von Natpar® Ende 2024. Es sollten keine neuen Patienten auf Natpar® eingestellt werden. Bei bereits bestehender Behandlung sind besondere Hinweise zu beachten.	DSM 2022-22; DSM 2022-40; RHB zu Natpar® vom 04.10.2022
Urologie	
Fosfuro® (Fosfomycin/Trometamol) 3000 mg Granulat: Streichung der Indikation perioperative Antibiotikaprophylaxe bei transrektaler Prostatabiopsie (Anwendung zur Behandlung der akuten, unkomplizierten Zystitis bei Frauen und weiblichen Jugendlichen)	
In der Indikation perioperative Antibiotikaprophylaxe bei transrektaler Prostatabiopsie bei erwachsenen Männern ist Fosfuro® 3000 mg nicht zugelassen und sollte nicht angewendet werden. Die Indikation war aufgrund eines Verfahrensfehlers in die Produktinformation aufgenommen worden.	DSM 2022-24; RHB zu Fosfuro® 3000 mg vom 20.05.2022
Onkologie	
Imlygic® (Talimogen laherparepvec): eingeschränkte Lagerungsdauer nach dem Auftauen (Anwendung bei metastasiertem Melanom)	
Aufgetautes Imlygic® 10^6 PFU/ml der betroffenen Chargen (Anhang 1 des RHB) sollte möglichst bald, bei einer Lagerung bei 2°C bis 8 °C jedoch spätestens 18 Stunden nach dem Auftauen angewendet werden, um das Risiko unerwünschter Ereignisse bei HSV-1-seronegativen Patienten zu minimieren.	DSM 2022-26; RHB zu Imlygic® (Talimogen laherparepvec) 10^6 PFU/ml vom 03.06.2022
Gastroenterologie	
Ocaliva®: Obeticholsäure: neue Kontraindikation (Anwendung bei primärer biliärer Cholangitis (PBC))	
Bei PBC und dekompensierter Leberzirrhose (einschließlich Child-Pugh-Klasse B oder C) oder einer vorherigen hepatischen Dekompensation ist Obeticholsäure nun kontraindiziert. Bei diesen Patienten darf keine neue Behandlung mit Obeticholsäure begonnen werden, eine laufende Behandlung muss beendet werden. Bei Behandlung mit Obeticholsäure müssen Patienten routinemäßig hinsichtlich eines Fortschreitens der PBC überwacht werden.	DSM 2022-27; RHB zu Ocaliva® (Obeticholsäure) vom 09.06.2022
Hämatologie/Onkologie	
Defitelio® (Defibrotid): nicht anwenden zur Prophylaxe der hepatischen venookklusiven Erkrankung (Anwendung zur *Behandlung* von schwerer hepatischer venookklusiver Erkrankung (VOD) bei hämatopoetischer Stammzelltransplantation)	
Aufgrund von Ergebnissen einer Prophylaxe-Studie und unter Berücksichtigung des Risikoprofils ist Defibrotid nicht zur *Prophylaxe* einer VOD anzuwenden.	DSM 2022-28; RHB zu Defitelio® vom 13.06.2022
Intensivmedizin	
Dexmedetomidin: Risiko von erhöhter Mortalität bei Intensivpatienten ≤ 65 Jahren (Anwendung zur Sedierung von intensivmedizinisch behandelten Erwachsenen, sowie bei diagnostischen oder chirurgischen Maßnahmen)	
In einer randomisierten klinischen Studie war die Anwendung von Dexmedetomidin in der Altersgruppe ≤ 65 Jahre im Vergleich zu anderen Sedativa mit einem höheren Mortalitätsrisiko assoziiert. Diese Ungleichheit stieg unter anderem mit jüngerem Alter und sollte bei Jüngeren berücksichtigt werden.	DSM 2022-29; RHB zu Dexmedetomidin vom 16.06.2022

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

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Bekannt gewordenes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
PRAC-Sitzung vom 29.11. bis 02.12.2021 DSM 2022-03; Information der EMA vom 06.01.2022		
Olmesartan; Olmesartan, Amlodipin; Olmesartan, Hydrochlorothiazid; Olmesartanmedoxomil, Amlodipinbesilat, Hydrochlorothiazid	4.8 Nebenwirkungen	Autoimmunhepatitis
Spikevax®	4.4 Warnhinwiese 4.8 Nebenwirkungen	Myokarditis, Perikarditis
Comirnaty®	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Myokarditis, Perikarditis
PRAC-Sitzung vom 10. bis 13.01.2022 DSM 2022-06; Information der EMA vom 07.02.2022		
Durvalumab	4.8 Nebenwirkungen	Arthralgie
Pregabalin	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs) einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
PRAC-Sitzung vom 07. bis 10.02.2022 DSM 2022-16; Information der EMA vom 07.03.2022		
Enzalutamid	4.8 Nebenwirkungen	Erythema multiforme
Obinutuzumab	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC)
Sorafenib	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Tumorlysesyndrom
PRAC-Sitzung vom 07. bis 10.03.2022 DSM 2022-18; Information der EMA vvom 04.04.2022 (aktualisiert am 14.07.2022)		
Alemtuzumab	4.8 Nebenwirkungen	Vitiligo
Calcineurin-Inhibitoren zur systemischen Anwendung (Ciclosporin, Tacrolimus); mTOR-Inhibitoren zur systemischen Anwendung (Everolimus, Sirolimus, Temsirolimus)	4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen	Arzneimittelwechselwirkung mit Cannabidiol, die zu erhöhten Serumspiegeln und Toxizität führt
Elasomeran (COVID-19-mRNA-Impfstoff Spikevax®)	4.4 Warnhinweise	Kapillarlecksyndrom (CLS)

Tabelle 4: Sonstige Risikoinformationen

Wirkstoff bzw. Arzneimittel	Problem	Links
Tamoxifen	eingeschränkte Verfügbarkeit	DSM 2022-11; Information des BfArM
Accuzide® (Quinaprilhydrochlorid und Hydrochlorothiazid)	Rückruf wegen Verunreinigung mit Nitrosaminen	DSM 2022-17; RHB zu Accuzide® vom 18.03.2022
Accupro® (Quinaprilhydrochlorid)	Rückruf wegen Verunreinigung mit Nitrosaminen	DSM 2022-20; RHB vzu Accupro® vom 22.04.2022

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

Abkürzungsverzeichnis:

AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschafltichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
DSM – Drug Safety Mail
EMA – European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
PBC – primäre biliäre Cholangitis
PEI – Paul-Ehrlich-Institut
PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz) der EMA
RHB – Rote-Hand-Brief
STAKOB – Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger
VOD – venookklusive Erkrankung

Interessenkonflikte

Die Autorinnen geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Claudia Hoppenz, Berlin
akdae@baek.de

Dr. med. Ursula Köberle, MPH, Berlin

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

Nebenwirkungen aktuell

Depression unter Etanercept	
Der Fall	Eine 16-jährige Patientin erhielt wegen einer nicht bakteriellen Ostitis der Wirbelsäule eine Therapie mit Etanercept 50 mg einmal pro Woche subkutan sowie eine orale Steroidbehandlung in absteigender Dosierung. Etwa drei Monate nach Beginn der Behandlung mit Etanercept musste die Patientin aufgrund einer akut aufgetretenen Depression stationär behandelt werden. Etanercept wurde abgesetzt und eine Medikation mit Diclofenac von 2 x 50 mg/d begonnen, worunter sich die Schmerzsymptomatik und auch Depression deutlich besserten.
Bewertung	Etanercept ist zugelassen bei einer Reihe von rheumatischen Erkrankungen wie rheumatoide und andere Arthritiden, Plaque-Psoriasis und Morbus Bechterew. Als Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha)-Inhibitor hemmt Etanercept die biologische Aktivität des proinflammatorischen Zytokins TNF und moduliert dadurch verschiedene Entzündungsreaktionen. Gemäß Fachinformation wurden bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis im Alter von 2 bis 18 Jahren schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beobachtet, u. a. Depressionen (2). Auch unter den restlichen TNF-alpha-Inhibitoren, die für Kinder und Jugendliche zugelassen sind, ist Depression als mögliche Nebenwirkung in den Fachinformationen aufgeführt (3-5).
Fazit	Wie bei anderen TNF-alpha-Inhibitoren ist auch unter Etanercept die Entwicklung einer Depression als Nebenwirkung möglich. Typische Symptome einer Depression sind u. a. gedrückte Stimmung, Freudlosigkeit, Interessenverlust, verminderter Antrieb und gesteigerte Ermüdbarkeit. Bei Auftreten derartiger Symptome sollte eine Depression ärztlich abgeklärt werden und gegebenenfalls die Behandlung modifiziert werden.

AVP@baek.de

Eine Ostitis (auch Osteitis) ist eine Entzündung des Knochengewebes. Sie kann die Kompakta, die Spongiosa oder beide Gewebetypen betreffen. Osteomyelitis bezeichnet die gemeinsame Entzündung von Knochen und Knochenmark. Im angloamerikanischen Sprachraum wird der Begriff „osteomyelitis“ allgemein für Infektionen des Knochens genutzt. Im deutschen klinischen Alltag werden die Begriffe oft synonym verwendet, wobei eher Osteomyelitis als Bezeichnung für alle infektiös bedingten Knochenentzündungen etabliert ist (1).

In der Regel wird eine Ostitis durch Bakterien, Viren oder Pilze versursacht. Es werden akute und chronische Formen sowie zwischen hämatogenen und den wesentlich häufigeren exogenen Infektionen unterschieden. Auch abakterielle Ostitiden sind bekannt, z. B. als seltene Manifestationen von Autoinflammation. Zu den typischen Symptomen einer Osteitis gehören allgemeine Entzündungszeichen wie Schwellung, Schmerzen, Rötung und Überwärmung, bei akut verlaufenden Erkrankungen können auch Fieber und Schüttelfrost auftreten (1).

Literatur

1 Amboss: Osteomyelitis und Osteitis: https://www.amboss.com/de/wissen/Osteomyelitis_und_Osteitis. Letzter Zugriff: 1. September 2022.

2 Pfizer Europe GmbH: Fachinformation Enbrel® 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Mai 2022.

3 AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG: Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Juni 2021.

4 MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation Remicade® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2022.

5 MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation Simponi® 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. Stand: Oktober 2020.

Mögliche Medikationsfehler: Paxlovid™

Der Fall

Der AkdÄ wurden zwei Fälle von inkorrekter Einnahme von Paxlovid™ gemeldet. Im ersten Fall beschwerte sich ein Patient, der stationär mit Paxlovid™ behandelt wurde, bei der Klinikapotheke, dass er am ersten Abend der Einnahme nur 2 rosa Tabletten bekam, sowie, dass seine komplette letzte morgendliche Gabe fehlte. Als Grund für die falsche Dosierung wurde nach ausführlicher Aufarbeitung des Falls festgestellt, dass die in der Kurve eingetragene Dosierung >>Paxlovid 300/100 mg 1–0–1<< zu Missverständnissen geführt hat, da es nicht ersichtlich war, dass zu jedem Einnahmezeitpunkt 3 Tabletten gestellt werden müssen.

In einem zweiten Fall fiel im Rahmen einer Routinekontrolle auf, dass eine Packung Paxlovid™, die zu diesem Zeitpunkt hätte aufgebraucht sein müssen, zum Teil vollständige Blister als auch einzelne Tabletten enthielt. Die Gründe für die unvollständige Einnahme konnten nicht abschließend eruiert werden, es wurde eine mangelnde Kommunikation und nicht Beachtung der schriftlichen Information zu Paxlovid™ angenommen.

Das Arzneimittel

Paxlovid™ (150 mg Nirmatrelvir (PF-07321332) + 100 mg Ritonavir Filmtabletten) ist zugelassen zur Behandlung einer Coronavirus-Erkrankung (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln (1).

Die empfohlene Dosierung beträgt 300 mg Nirmatrelvir und 100 mg Ritonavir zur gleichzeitigen Einnahme alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 5 Tagen.

Eine Paxlovid™-Packung beinhaltet 5 Blister, die farblich unterteilt sind in morgendlicher Einnahme (golden, mit einem Sonnensymbol, ggf. Aufschrift „Morning Dose“) und abendlicher Einnahme (blau, mit Halbmondsymbol, ggf. Aufschrift „Evening Dose“). Jede Unterteilung beinhaltet 3 Tabletten (Abbildung 1):

- 2 rosafarbene, ovale Tabletten, ca. 17,6 mm lang und ca. 8,6 mm breit, mit der Prägung „PFE“ auf einer und „3CL“ auf der anderen Seite (Nirmatrelvir);
- 1 weiße bis cremefarbene, kapselförmige Tablette, ca. 17,1 mm lang und ca. 9,1 mm breit, mit der Prägung „H“ auf einer und „R9“ auf der anderen Seite (Ritonavir) (1).

Der Patient muss daher für eine korrekte Einnahme morgens 2 rosafarbene und 1 weiße Tabletten und abends 2 rosafarbene und 1 weiße Tabletten einnehmen. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥30 bis < 60 ml/min) werden 150 mg Nirmatrelvir und 100 mg Ritonavir alle 12 Stunden über 5 Tage empfohlen (1). Dies entspricht der Einnahme von 1 rosafarbenen und 1 weißen Tablette morgens und 1 rosafarbenen und 1 weißen Tablette abends.

Literatur

1 Pfizer Europe MA EEIG: Fachinformation „Paxlovid™ 150 mg + 100 mg Filmtabletten“. Stand: Oktober 2022.

Abbildung 1: Paxlovid™-Verpackung und Blister (englische Aufmachung)

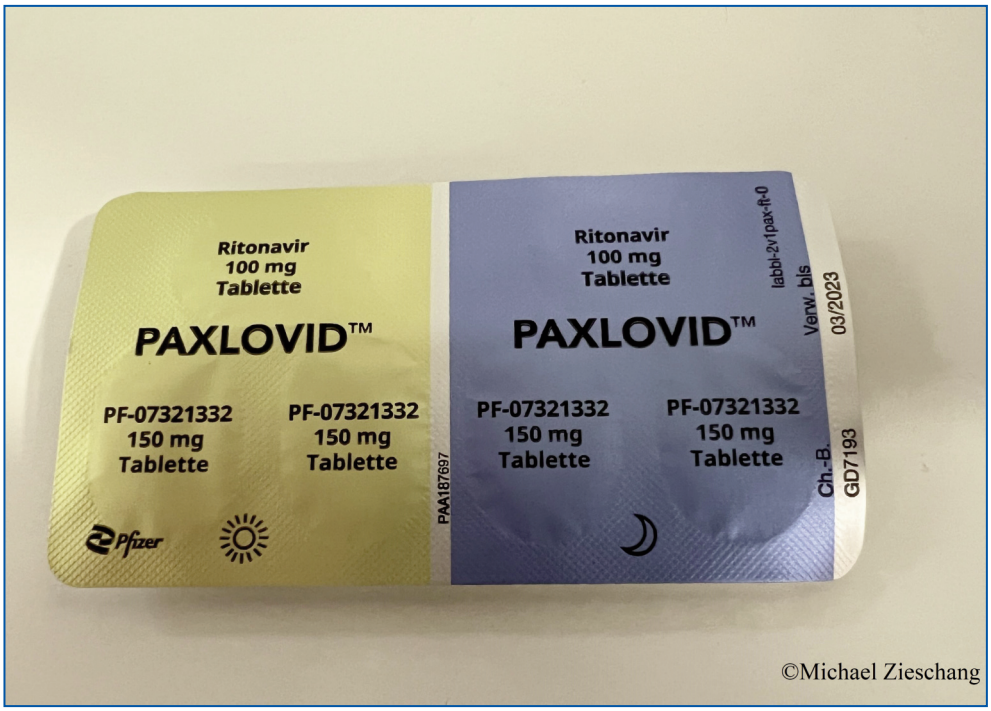

Abbildung 2: Paxlovid™-Blister (deutsche Aufmachung)

Das Problem

Folgende Punkte könnten einen Fehlgebrauch von Paxlovid™ begünstigen und zu Medikationsfehlern führen:

- Das Arzneimittel wird in Deutschland laut BfArM übergangsweise mit einer **englischen Verpackung** und **ohne** Gebrauchsinformation vertrieben (2).
- Hausärzte, die Paxlovid™ direkt an die Patienten abgeben, sollen dem Patienten auch die aktuelle **Gebrauchsinformation** in deutscher Sprache aushändigen. Dies gilt auch für Apotheken bei der Abgabe von Paxlovid™. Es handelt sich um ein siebenseitiges Dokument, das seit der erstmaligen Zulassung bereits mehrmals aktualisiert wurde (3).
- Nach Auskunft des BfArM sind mittlerweile erste Lieferungen von Paxlovid™ mit deutschsprachiger Aufmachung und deutschsprachiger Produktinformation in Deutschland verfügbar (Abbildung 2). Diese Verpackungen werden sich nach und nach im Markt zeigen.
- In der **Produktinformation** – Fachinformation und Gebrauchsinformation – wird Nirmatrelvir kein einziges Mal erwähnt. Der Wirkstoff wird ausschließlich als PF-07321332 adressiert. In der Fachinformation findet sich die komplette chemische Bezeichnung wieder: (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-Cyano-2-((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethyl)-3-((2S)-3,3-dimethyl-2-(2,2,2-trifluoracetamido)butanoyl)-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxamid. Auch auf dem Blister sowie auf dem Umkarton werden die enthaltenen Wirkstoffe als PF-07321332 und Ritonavir angegeben. Dass PF-07321332 Nirmatrelvir entspricht, ist sicherlich selbst für Ärzte und Apotheker nicht sofort erkennbar, für Patienten möglicherweise sogar gar nicht.
- Die **„ungewöhnliche" Verblisterung** könnte Patienten und auch Pflegepersonal irritieren. In der Regel werden Wirkstoffe, die obligat zusammen eingenommen werden müssen, als Fixkombinationen vermarktet, unter anderem um die Patientenadhärenz zu steigern. Dabei sind zwei oder drei Wirkstoffe in einer einzelnen Tablette bzw. Kapsel verarbeitet.
- Die Beschriftung mit „Morning Dose" und „Evening Dose" (USA-Blister) bzw. die Piktogramme „Sonne" und „Halbmond" könnte Fehldosierungen (Unter- bzw. Überdosierung) begünstigen, wenn eine Einnahme vergessen wurde und nachgeholt werden soll wie in der Produktinformation empfohlen (z. B. keine Einnahme der vergessenen **abendlichen** Dosis **am Morgen** danach). Hier gilt eine 8-Stunden-Frist, um eine vergessene Dosis nachzuholen.
- Paxlovid™ wird vor allem bei Risikopatienten zum Einsatz kommen. Die überwiegende Mehrheit dieser Patienten sind multimorbide, ältere Patienten mit Multimedikation, die möglicherweise das **komplexe Einnahmeschema** nicht befolgen können.
- Auch Patienten und Pflegepersonal, die **kein Englisch** sprechen bzw. verstehen, könnten Schwierigkeiten mit der richtigen Einnahme des Arzneimittels haben.
- Das ungewöhnliche Dosierungsregime mit den damit verbundenen nicht einfach umzusetzenden Dosierungsangaben auf Rezepten oder Patientenkurven birgt per se ein beträchtliches Risiko für Fehldosierungen, und zwar in beiden Richtungen – für Unter- wie auch für Überdosierungen.
- Besondere Aufmerksamkeit ist auf Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung zu legen, weil sich hier das Dosierungsregime ändert. Auch dieser Umstand kann zu Medikationsfehlern führen.

2 Bundesinsitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Informationen zu Lagevrio® und Paxlovid®: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/covid-19-arzneimittel.html. Letzter Zugriff: 13. Dezember 2022.

3 European Medicines Agency (EMA): European Public Assessment Report (EPAR): Paxlovid: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid. Letzter Zugriff: 13. Dezember 2022.

Eine Recherche in der EudraVigilance-Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen (4) zeigt, dass bereits verschiedenste Probleme bzw. mögliche Medikationsfehler unter der Behandlung mit Paxlovid™ gemeldet wurden (Tabelle 1).

4 Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen: https://www.adrreports.eu/de/index.html. Letzter Zugriff: 13. Dezember 2022.

Tabelle 1: In der EudraVigilance-Datenbank gemeldete mögliche Medikationsfehler unter Paxlovid™

Gemeldeter Term*	Anzahl Meldungen (Stand: 12.11.2022)
Versehentliche Überdosis	4
Versehentliche Unterdosis	2
Zusätzliche Dosis verabreicht	2
Unangebrachter Zeitplan der Verabreichung	9
Unangebrachter Zeitplan des Absetzens	1
Inkorrekte Dosis gegeben	64
Inkorrekte Dauer der Gabe	55
Fehler bei der Produktverabreichung	4
Produktbezogene Kommunikationsprobleme	4
Fehler bei der Produktabgabe	2
Versehentliches Auslassen einer Dosis	1
Problem mit dem Auslassen einer Dosis	17
Fehler bei der Verordnung	26

*Auswahl von MedDRA-Terms zur Kodierung von möglichen Medikationsfehlern. Unter „Produkt“ ist das Arzneimittel zu verstehen, hier Paxlovid™.

Grundsätzlich lassen diese Zahlen keine Aussage über die tatsächliche Inzidenz des jeweiligen möglichen Medikationsfehlers bzw. über die Anzahl der davon betroffenen Patienten zu. Es muss sich bei den einzelnen Meldungen nicht um einzelne Patientenfälle handeln, da zu einem Patienten mehrere Reaktionen gemeldet worden sein können. Auch ist es ohne eine vertiefende Analyse unklar, welche Umstände genau den jeweiligen Medikationsfehler bedingt bzw. begünstigt haben und welche Rolle die Verpackung selbst und/oder die Gebrauchsinformation von Paxlovid™ gespielt hat.

Mögliche Maßnahmen

Hausärzte, die Paxlovid™ direkt an die Patienten abgeben, müssen darauf achten, dem Patienten auch die aktuelle Gebrauchsinformation in deutscher Sprache auszuhändigen. Dies gilt auch für Apotheken bei der Abgabe von Paxlovid™. Bei der Aushändigung muss der Patient darauf hingewiesen werden, dass es sich um die Gebrauchsinformation (Packungsbeilage, „Beipackzettel“) handelt und nicht um ein sonstiges Informationsblatt. Auch wäre die Dosierung hier schon zu erläutern und sich diese nochmals von Patienten wiederholen zu lassen.

Im stationären Bereich, wo Arzneimittel individuell für den jeweiligen Patienten zusammengestellt werden, müssen die Pflegekräfte für die Problematik durch geeignete Informationsmaßnahmen sensibilisiert werden. Dazu gehören schriftliche Kurzinformationen, Schulungen des Personals und ggf. Rücksprache mit der versorgenden Apotheke.

Ärzte müssen auf die richtige Dosierungsangabe achten. Im stationären Bereich sollten krankenhausspezifische Strategien überlegt werden für die Eintragung in die Patientenkurve. Folgende Möglichkeiten könnten dabei bedacht werden:

- Paxlovid™ über 5 Tage
  3–0–3 (je 2 rosa + 1 weiße Tabletten)
  oder:
- Paxlovid™ über 5 Tage
  150 mg Nirmatrelvir (rosa Tabletten): 2–0–2
  und
  100 mg Ritonavir (weiße Tabletten): 1–0–1

Für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 30 bis < 60 ml/min) beträgt die empfohlene Paxlovid-Dosis alle 12 Stunden über 5 Tage, um eine Überexposition zu vermeiden:

- Paxlovid™ über 5 Tage
  2–0–2 (je 1 rosa + 1 weiße Tabletten)
  oder:
- Paxlovid™ über 5 Tage
  150 mg Nirmatrelvir (rosa Tabletten): 1–0–1
  und
  100 mg Ritonavir (weiße Tabletten): 1–0–1

Auch im bundeseinheitlichen Medikationsplan muss die richtige Dosierungsangabe eingetragen werden, ggf. unter Angabe von Freitext.

Ärzte und Apotheker sollten bei der Abgabe von Paxlovid™ an Patienten explizit auf die Modalitäten der Einnahme im Rahmen der Beratung eingehen.

Grundsätzlich sollten längerfristig auch regulatorische Anpassungen der Produktinformation (Nennung von Nirmatrelvir), Änderung des Packungsdesigns und der Packungsbeilage (in deutscher Sprache, bebilderte Gebrauchsinformation in der Packung inkludiert) und die Erstellung von Schulungsmaterial (z. B. bebilderte Einnahmeanweisung für Patienten bzw. Pflegekräfte) vorgenommen werden.

Paxlovid™ in den USA: Produktinformation bereits geändert
Im August 2022 wurde von der Food and Drug Administration eine Änderung der Produktinformation von Paxlovid™ sowie der Versand eines „Dear Health Care Provider Letter“ (entspricht dem deutschen Rote-Hand-Brief) beauflagt, nachdem zahlreiche Medikationsfehler gemeldet worden waren, die insbesondere auf Verwirrungen der Patienten bezüglich der Einnahmemodalitäten sowie der Beschriftung der Packung zurückzuführen waren (https://www.fda.gov/media/161018/download). Seit September 2022 enthält die US-amerikanische Gebrauchsinformation u. a. bebilderte Einnahmeinstruktionen (https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=16664).

Fazit für die Praxis

Paxlovid™ ist ein Zweikomponenten-Arzneimittel, das in nächster Zeit vermehrt eingesetzt werden wird. Das Medikament hat ein ungewöhnliches Einnahmeschema mit je 3 einzelnen Tabletten unterschiedlicher Farbe morgens und abends. Die jeweils morgendliche und abendliche Gabe für einen Tag sind zusammen verblistert. Paxlovid™ ist derzeit in Deutschland vorwiegend in englischsprachiger Aufmachung und ohne Gebrauchsinformation erhältlich. Die Gebrauchsinformation wird Patienten bei der Abgabe von Paxlovid™

vom Arzt bzw. Apotheker ausgehändigt. Dies könnte Medikationsfehler begünstigen und den Therapieerfolg gefährden. Daher ist die Information von Patienten und Pflegepersonal über die genaue Einnahme von Paxlovid™ sicherzustellen.

Medikationsfehler unter der Behandlung mit Paxlovid™ sollten der AkdÄ gemeldet werden.

Die AVP-Redaktion dankt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) für die hilfreichen Anmerkungen und Änderungsvorschläge zu diesem Artikel.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin
AVP@baek.de

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

„UAW-News International“: Cholezystitis im Zusammenhang mit DPP-4-Inhibitoren (Gliptine)

Nachdruck aus: Deutsches Ärzteblatt 2022; 119: A 1766-1767

Zusammenfassung

In einem aktuell erschienenen systematischen Review wurde ein erhöhtes Risiko für eine Gallenblasenentzündung (Cholezystitis) unter Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (DPP-4-Inhibitoren, Gliptine) im Vergleich zu Placebo festgestellt (Odds Ratio 1,43; 95 % Konfidenzintervall [CI] 1,14–1,79) (1). Das Risiko für Gallen- und Gallengangssteine oder für andere Erkrankungen der Galle bzw. der Gallengänge war unter DPP-4-Inhibitoren nicht erhöht. In einer parallel durchgeführten Netzwerk-Metaanalyse zeigte sich ein erhöhtes Risiko für eine Gallenblasenentzündung unter DPP-4-Inhibitoren im Vergleich zu Natrium-Glukose-Cotransporter-2-(SGLT-2)-Inhibitoren, aber nicht im Vergleich zu Glucagon-like-Peptid-1-(GLP-1)-Rezeptor-Agonisten (1).

DPP-4-Inhibitoren (Gliptine)

Nach der Aufnahme von Nahrung werden die Inkretinhormone GLP-1 und Glukoseabhängiges insulinotropes Polypeptid (GIP) vom Dünndarm sezerniert. Dadurch wird unter anderem die Insulinsekretion stimuliert und die postprandiale Glucagonfreisetzung gehemmt. Das GLP-1 wird bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus weniger gebildet. Die Hemmung der Dipeptidyl-Peptidase-4, eines Schlüsselenzyms im Abbau der Inkretinhormone, durch die DPP-4-Inhibitoren führt zu einer erhöhten Konzentration von GLP-1 und GIP sowie zu einer Abnahme der Glukagonkonzentration und zu einer erhöhten Empfindlichkeit der Betazellen der Pankreas. Ein Anstieg der Insulin- und eine Abnahme der Glukagonausschüttung mit konsekutiv niedrigerer Nüchtern-Glukosekonzentration und geringerem postprandialen Glukoseanstieg sind die Folge (2;3).

In Deutschland sind derzeit drei DPP-4-Inhibitoren auf dem Markt (Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin), die als Monopräparate oder als Fixkombination mit Metformin verfügbar sind. Sie sind zugelassen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes als Ergänzung zu Diät und Bewegung und können als Monotherapie, orale Zwei- oder Dreifachtherapie in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoffen oder Thiazolidindionen oder als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin) eingesetzt werden (4). Trotz der Therapiehinweise des Gemeinsamen Bundesausschusses, die die Verordnungsfähigkeit der DPP-4-Inhibitoren einschränken (5-10), zeigen sich seit Jahren hohe Zuwachsraten bei den Verordnungen (11). 2021 war dies insbesondere bei Vildagliptin und Sitagliptin der Fall. Ausgehend von den verordneten definierten Tagesdosen (417,3 Mio. DDD) dürften 2021 über 1 Mio. Patienten in Deutschland mit DPP-4-Inhibitoren behandelt worden sein (11).

Literatur

1 He L, Wang J, Ping F et al.: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and gallbladder or biliary disease in type 2 diabetes: systematic review and pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2022; 377: e068882.

2 AstraZeneca GmbH: Fachinformation „Onglyza® 2,5 mg /5 mg Filmtabletten“. Stand: November 2021.

3 AstraZeneca GmbH: Fachinformation „Komboglyze® 2,5 mg/850 mg und 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten“. Stand: November 2021.

4 Lauer-Taxe: portal.cgmlauer.cgm.com (Zugangsdaten erforderlich). Stand: 1. August 2022.

5 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin/Metformin: www.g-ba.de/downloads/40-268-4132/2016-12-15_AM-RL-XII_Sitagliptin_Metformin_D-246_TrG.pdf (letzter Zugriff: 15. August 2022). Berlin, 15. Dezember 2016.

6 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin: www.g-ba.de/downloads/40-268-4131/2016-12-15_AM-RL-XII_Sitagliptin_D-245_TrG.pdf (letzter Zugriff: 15. August 2022). Berlin, 15. Dezember 2016.

7 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin: www.g-ba.de/downloads/40-268-4133/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin_D-243_TrG.pdf (letzter Zugriff: 15. August 2022). Berlin, 15. Dezember 2016.

Ergebnisse eines systematischen Reviews und einer Netzwerk-Metaanalyse

In einem systematischen Review wurden 82 randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen, die DDP-4-inhibitoren mit Placebo oder anderen nicht Inkretin-mimetischen Antidiabetika verglichen hatten (1). Insgesamt 104.833 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus waren in den Studien eingeschlossen, sie waren im Durchschnitt 59,4 Jahre alt und zu 39,7 % weiblich. Die Auswertung ergab ein signifikant erhöhtes Risiko für den zusammengesetzten Endpunkt „Erkrankung der Gallenblase oder andere biliäre Erkrankung" unter DPP-4-Inhibitoren im Vergleich zu Placebo mit einem Odds Ratio von 1,22 (95 % CI 1,04–1,43, $\tau 2 = 0{,}027$). Dies entspricht einer Risikodifferenz von etwa 11 Erkrankungen mehr pro 10.000 Personenjahre im Vergleich zu Placebo. Das Risiko für eine Cholezystitis allein war im Vergleich zu Placebo signifikant erhöht (OR 1,43; 95 % CI 1,14–1,79, $\tau 2 = 0$) entsprechend 15 Erkrankungen mehr pro 10.000 Personenjahre. Das Risiko für Gallen- und Gallengangssteine oder für andere Erkrankungen der Galle bzw. der Gallengänge wie Cholangitis, Gallenkolik, Gallenfistel, Gallengangsstenose, Gallengangsobstruktion und biliäre Zysten war unter DPP-4-Inhibitoren nicht erhöht. Die signifikanten Ergebnisse zeigten sich nur unter der Langzeitgabe von DPP-4-Inhibitoren (≥ 26 Wochen), nicht aber unter einer kurzfristigen Anwendung. Auch zwischen den einzelnen DPP-4-Inhibitoren waren keine signifikanten Unterschiede zu sehen (1).

In die parallel durchgeführte Netzwerk-Metaanalyse wurden 184 Vergleichsstudien eingeschlossen, die DPP-4-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder SGLT-2-Inhibitoren miteinander oder mit anderen Antidiabetika, Placebo oder Standard Care verglichen hatten (1). Unter DPP-4-Inhibitoren zeigte sich im Vergleich zu SGLT-2-Inhibitoren ein erhöhtes Risiko für den zusammengesetzten Endpunkt „Erkrankung der Gallenblase oder andere biliäre Erkrankung" (OR 1,32; 95 % CI 1,06–1,64) und für Cholezystitis (OR 1,55; 95 % CI 1,13–2,12). Im Vergleich zu GLP-1-Rezeptor-Agonisten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (1).

Es ist zu berücksichtigen, dass die eingeschlossenen Studien ursprünglich nicht dafür konzipiert waren, die Effekte von DPP-4-Inhibitoren auf die Gallenblase und die Gallengänge zu untersuchen. Zudem waren Erkrankung der Gallenblase oder andere biliäre Erkrankung keine prädefinierten Endpunkte der Studien, sodass ein Underreporting nicht ausgeschlossen werden kann.

Pathomechanismus

Es wird angenommen, dass GLP-1 und GIP gewisse Effekte auf die postprandiale Gallenblasenmotilität haben, die allerdings noch nicht genau bekannt sind. Es wurde z. B. gezeigt, dass die Gabe der GLP-1-Rezeptor-Agonisten Liraglutid und Exenatid die postprandiale Gallenblasenmotilität beeinträchtigen (12). Dauerhaft erhöhte Spiegel von GLP-1 könnten die Kontraktilität der Gallenblase vermindern und ein erhöhtes Risiko für Cholelithiasis und Cholezystitis begründen (13).

Bekannte Risiken und Nebenwirkungen der DPP-4-Inhibitoren

Sicherheitsbedenken, die nach der Zulassung der DPP-4-Inhibitoren untersucht wurden, beziehen sich vor allem auf die kardiovaskuläre Sicherheit, akute Pankreatitiden und Pan-

8 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin/Metformin: www.g-ba.de/downloads/40-268-4134/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin-Metformin_D-244_TrG.pdf (letzter Zugriff: 15. August 2022). Berlin, 15. Dezember 2016.

9 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vildagliptin/Metformin: www.g-ba.de/downloads/40-268-2524/2013-10-01_AM-RL-XII_Vildagliptin-Metformin_TrG.pdf (letzter Zugriff: 15. August 2022). Berlin, 1. Oktober 2013.

10 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vildagliptin: www.g-ba.de/downloads/40-268-3227/2015-05-21_AM-RL-XII_Vildagliptin_2014-12-01-D-145_TrG.pdf (letzter Zugriff: 15. August 2022). Berlin, 21. Mai 2015.

11 Freichel M, Mengel K: Antidiabetika. In: Ludwig WD, Mühlbauer B, Seifert R (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2021. Berlin: Springer-Verlag 2021: 241–260.

12 Gasbjerg LS, Helsted MM, Hartmann B et al.: GIP and GLP-1 receptor antagonism during a meal in healthy individuals. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105: dgz175.

13 Nexøe-Larsen CC, Sørensen PH et al.: Effects of liraglutide on gallbladder emptying: a randomized, placebo-controlled trial in adults with overweight or obesity. Diabetes Obes Metab 2018; 20: 2557–2564.

kreaskarzinome, schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen sowie bullöses Pemphigoid. Deswegen wird empfohlen, Patienten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis zu informieren und bezüglich Hauterkrankungen hinsichtlich Blasenbildung und Ulzera zu überwachen (2;3;14).

Insbesondere die kardiovaskuläre Sicherheit der DPP-4-Inhibitoren kann noch nicht abschließend bewertet werden. Aus den beauflagten Sicherheitsstudien mit DPP-4-Inhibitoren ging hervor, dass die zusätzliche Gabe von Sitagliptin zur Standardtherapie das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse nicht erhöht, aber auch keine kardiovaskulären Ereignisse verhindert (15). Dagegen traten unter Saxagliptin in einer placebokontrollierten Studie signifikant mehr Fälle von Krankenhauseinweisungen wegen kardialer Dekompensation auf (16).

Empfehlung der AkdÄ

Diese ersten Ergebnisse aus einem systematischen Review und einer Netzwerk-Metaanalyse deuten auf ein mögliches Risiko für eine Cholezystitis unter DPP-4-Inhibitoren hin, insbesondere während einer Langzeitbehandlung. Das Risiko für eine Cholezystitis unter DPP-4-Inhibitoren scheint zudem im Vergleich zu SGLT-2-Inhibitoren, nicht aber im Vergleich zu GLP-1-Rezeptor-Agonisten erhöht zu sein. Allerdings war die absolute Risikodifferenz sehr niedrig. Die Gabe von DPP-4-Inhibitoren sollte daher für den einzelnen Patienten individuell abgewogen werden. Es muss dabei berücksichtigt werden, dass es weiterhin keinen wissenschaftlichen Nachweis einer Wirksamkeit von DPP-4-Inhibitoren auf patientenrelevante Endpunkte gibt.

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

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin
akdae@baek.de

14 Food and Drug Administration (FDA): Information for health care professionals – acute pancreatitis and sitagliptin (marketed as Januvia and Janumet). www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm183764.htm (nicht mehr verfügbar). FDA, 2009.

15 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Saxagliptin (Onglyza®) und Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®) (frühe Nutzenbewertung, Neubewertung nach Ablauf der Befristung. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2017; 44: 85–88.

16 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®) (frühe Nutzenbewertung, Neubewertung nach Ablauf der Befristung). Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2017; 44: 81–84.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

„Aus der UAW-Datenbank“: Intraossäre Gabe von Lidocain zur Schmerztherapie bei pädiatrischen Patienten – eine nicht sachgerechte, potenziell gefährliche Off-Label-Empfehlung

Nachdruck aus: Deutsches Ärzteblatt 2022; 119: A 2157-2158

Der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wurde der Fall eines Säuglings berichtet, der in einer Notfallsituation mit verschiedenen Arzneimitteln behandelt wurde. Unter anderem kam Lidocain als intraossäre Injektion zur Analgesie zur Anwendung, um starken Schmerzen bei der intraossären Infusion weiterer Arzneimitteln und Flüssigkeitsersatz vorzubeugen. Anlässlich dieses Berichts wird im Folgenden die intraossäre Gabe von Lidocain zur Schmerzbehandlung bei pädiatrischen Patienten näher beleuchtet.

Intraossärer Zugang

Die Anlage eines venösen Zugangs bei Säuglingen und Kleinkindern ist für nicht trainierte Ärztinnen und Ärzte eine große Herausforderung, insbesondere in Notfallsituationen. Deswegen wurden die intraossäre Injektion und Infusion als gute Alternative propagiert, und sie werden auch bei pädiatrischen Notfällen angewendet (1). Ein intraossärer Zugang ist ein in der Cavitas medullaris (Markhöhle) eines Knochens platzierter Zugang, der als temporäre Alternative zu venösen Gefäßzugängen dient und die Gabe von Arzneimitteln und Volumenersatz im Notfall ermöglicht. Eine intraossäre Punktion wird empfohlen bei vitaler Gefährdung und wenn die Anlage eines intravenösen Zugangs misslingt bzw. zu einer Verzögerung einer zeitkritischen medikamentösen Behandlung führen würde (1). Die Anlage der intraossären Infusionsnadel gelingt mit Hilfe von speziellen Punktionssystemen in der Regel rasch und komplikationsarm (2). Die Technik wurde in einem Video der renommierten Fachzeitschrift New England Journal of Medicine im Jahre 2011 anschaulich und praxisnah dargestellt (3). Die Applikationssysteme für die Anlage einer intraossären Kanüle (spezielle Punktionssysteme) werden heute bei bedrohlichen Notfällen auch bei pädiatrischen Patienten erfolgreich eingesetzt (1;2).

Lidocain intraossär

Im oben beschriebenen Video wird eine intraossäre Vorbehandlung mit Lidocain bei bewusstseinsklaren Kindern propagiert zur Vermeidung von viszeralen Schmerzen durch den erhöhten intramedullären Druck. Es wird empfohlen, Lidocain in einer Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht über die intraossäre Kanüle zu applizieren, um Schmerzen bei der intraossären Applikation von Arzneimitteln und Flüssigkeitsersatz zu vermeiden (3). Die Autoren eines Leserbriefs zum Videobeitrag äußern Bedenken hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit dieser vorgeschlagenen Therapie (4). Insbesondere weisen sie darauf hin, dass die wissenschaftliche Datenbasis für die erwünschte (lokale) Wirkung von Lidocain

Literatur

1 Helm M, Gräsner JT, Gries A et al.: Die intraossäre Infusion in der Notfallmedizin. Aktualisierte Handlungsempfehlungen des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Notfallmedizin (WAKN) und des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Kinderanästhesie (WAKKA) der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI). https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-042l_S1_Der-intraossaere-Gefaesszugang-in-der-Notfallmedizin_2018-02.pdf (letzter Zugriff: 1. Oktober 2022). S1-Leitlinie, AWMF-Register-Nummer: 001–042. Stand: November 2017.

2 Helm M, Weißleder A, Bernhard M et al.: C-Intraossäre Punktion. Notfall Rettungsmed 2017; 20: 117–126.

3 Nagler J, Krauss B: Videos in clinical medicine. Intraosseous catheter placement in children. N Engl J Med 2011; 364: e14.

4 Thim T, Løfgren B, Grove EL: Intraosseous catheter placement in children. N Engl J Med 2011; 364: 2171.

am Knochen und für die Sicherheit bei Kindern fehlt. Sie betonen die potenziellen systemischen Nebenwirkungen von Lidocain wie Blutdruckabfall, kardiale Arrhythmien und zerebrale Krampfanfälle. Sie weisen auch darauf hin, dass eine intraossäre Gabe von Opioiden als Alternative in Erwägung gezogen werden könnte, obwohl die Wirksamkeit dieses Ansatzes nicht erwiesen ist und Opioide auch potenzielle Nebenwirkungen haben. Allerdings sind Opioide bei medizinischen Notfällen häufig indiziert und zur Analgesie etabliert (4).

Dagegen ist die systemische Anwendung von Lidocain als Schmerzmittel in der Kindernotfallmedizin nach Kenntnis der AkdÄ nicht untersucht. Auch in anderen Indikationen wie postoperative Analgesie oder in der Onkologie sind die Daten spärlich (5). Im Erwachsenenalter ist die Datenlage für eine intraossäre Gabe von Lidocain zur Schmerztherapie nicht besser als bei pädiatrischen Patienten, wird aber auf Basis einiger kleiner, methodisch problematischer Beobachtungsstudien empfohlen, da die Anwendung als angeblich risikoarm bewertet wird (6;7).

5 Hall EA, Sauer HE, Davis MS, Anghelescu DL: Lidocaine infusions for pain management in pediatrics. Pediatric Drugs 2021; 23: 349–359.

6 Petitpas F, Guenezan J, Vendeuvre T et al.: Use of intra-osseous access in adults: a systematic review. Crit Care 2016; 20: 102.

7 Ilicki J, Scholander J. Lidocaine can reduce the pain of intra-osseous fluid infusion. Critical Care 2016; 20: 192.

Lidocain

Als Lokalanästhetikum wird Lidocain parenteral angewendet zur lokalen und regionalen Nervenblockade als Infiltrations- und Leitungsanästhetikum (8). Es vermindert die Membranpermeabilität für Kationen, insbesondere für Natrium. Dadurch ist der für das Aktionspotenzial erforderliche, plötzliche Anstieg der Natriumpermeabilität verringert, sodass die Funktionen erregbarer Strukturen wie Nervenfasern herabgesetzt und das Leitungsvermögen sensibler Nerven reversibel aufgehoben werden (8).

Lidocain wirkt darüber hinaus antiarrhythmisch und wird angewendet bei lebensbedrohlichen, ventrikulären tachykarden Herzrhythmusstörungen (9).

8 B. Braun Melsungen AG: Fachinformation „Lidocain Braun 1 % Injektionslösung“. Stand: Oktober 2014.

9 B. Braun Melsungen AG: Fachinformation „Lidocard B. Braun 2 % Injektionslösung“. Stand: Oktober 2014.

Alternativen

In der AWMF-Sk2-Leitlinie „Medikamentensicherheit bei Kindernotfällen“ der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und weiterer Fachgesellschaften, Verbände und Interessenvertretungen werden Empfehlungen zur sachgerechten Notfalltherapie bei pädiatrischen Patienten gegeben, die wirksam und sicher sind (10). Dies gilt insbesondere auch für die Schmerztherapie im Kindernotfall. Berücksichtigt werden nicht nur zugelassene Arzneimittel, wie z. B. Morphin und Esketamin, sondern auch die wissenschaftlich basierte Off-Label-Anwendung. So ist das Opioid Fentanyl als sehr wirksames Schmerzmittel als i.v. Injektion formal zwar erst bei Kindern ab zwei Jahren zugelassen (11), aber es ist seit Jahrzehnten in der Neonatologie national wie international das am häufigsten zur Analgosedierung verwendete Opioid (10;12). Für Früh- und Reifgeborene liegen aussagekräftige pharmakokinetische Daten und valide Dosierungsvorschläge vor, die aber nicht für eine Zulassung verwendet wurden (10). Die Anwendung von Fentanyl bei Kindern unter zwei Jahren stellt daher eine wissenschaftlich fundierte, sachgerechte Pharmakotherapie außerhalb der Zulassung dar (Off-Label-Use). In der Leitlinie sind gewichtsabhängige Dosierungen sowie kindgerechte Applikationswege (z. B. intranasale Anwendung) angegeben. Die verfügbaren Fentanyl-haltigen Nasensprays (Instanyl® und PecFent®) sind formal ab 18 Jahren zugelassen und werden daher auch im Rahmen eines Off-Label-Use angewendet

10 Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.: Medikamentensicherheit bei Kindernotfällen. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-071l_S2k_Medikamentensicherheit-bei.Kindernotfällen_2021–03.pdf. Letzter Zugriff: 1. Oktober 2022. S2k-Leitlinie. AWMF-Register-Nummer: 027–071, Langversion, Stand: März 2021.

11 B. Braun Melsungen AG: Fachinformation „Fentanyl B. Braun 0,1 mg Injektionslösung“. Stand: Juni 2017.

12 Hünseler C, Roth B: Analgosedierung in der pädiatrischen Intensivmedizin. Intensiv up2date 2009; 5: 229–247.

13 Takeda Pharma A/S: Fachinformation „Instanyl® 50, 100, 200 Mikrogramm/Dosis“. Stand: Mai 2021.

(13). Wie bei Off-Label-Anwendung im Allgemeinen, gelten auch hier spezielle Aufklärungspflichten (10).

Nach Ansicht der AkdÄ ist das Konzept einer intraossären Vorbehandlung mit Lidocain zur Vermeidung von Schmerzen vor intraossärer Gabe von Arzneimitteln und Volumenersatz bei pädiatrischen Patienten abzulehnen, da der Wirkstoff wegen seiner unberechenbaren systemischen Wirkung gefährlich sein kann. Außerdem gibt es Alternativen einer Schmerztherapie mit Opioiden wie z. B. Morphin oder Fentanyl.

Die Empfehlung einer wissenschaftlich nicht begründeten, nicht sachgerechten intraossären Off-Label-Therapie mit Lidocain bei pädiatrischen Patienten wurde teilweise unkritisch in deutsche und europäische Leitlinien (AWMF und ERC) übernommen (1;14). Sowohl in der Leitlinie „Medikamentensicherheit bei Kindernotfällen" (10) als auch im Kinderformularium.DE (15), einer evidenzbasierten Datenbank für die Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern, wird die intraossäre Gabe von Lidocain zur Schmerzprävention nicht empfohlen, da aufgrund der fehlenden Evidenzbasis und aufgrund von Sicherheitsbedenken ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht gegeben ist. Kinderformularium.DE, das aus dem Aktionsplan Arzneimittelsicherheit des Bundesministeriums für Gesundheit entstanden ist, dient als Hilfestellung für die sachgerechte, evidenzbasierte Pharmakotherapie von Kindern, gerade auch bei Anwendungen von Arzneimitteln außerhalb der Zulassung.

14 Van de Voorde P, Turner NM, Djakow J et al.: European Resuscitation Council Guidelines 2021: Paediatric Life Support. Resuscitation. 2021; 161: 327–387.

15 Universitätsklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik. Zentrale für Klinische Studien in der Pädiatrie: Kinderformularium.DE: https://www.kinderformularium.de/sign_in/startseite. Letzter Zugriff: 1. Oktober 2022.

Fazit

Die intraossäre, Off-Label-Applikation von Lidocain zur „lokal-systemischen" Schmerzbehandlung bei pädiatrischen Patienten ist wissenschaftlich nicht fundiert. Sie sollte nicht angewendet werden, da sie die Sicherheit von Kindern gefährden kann und alternative, besser untersuchte Wirkstoffe zur Verfügung stehen. Da manche Arzneimittel, die aufgrund guter Evidenz in Leitlinien empfohlen werden, für diese Altersgruppe bzw. Indikation ebenfalls keine Zulassung besitzen, sind gegebenenfalls spezielle Aufklärungs- und Dokumentationspflichten zu beachten.

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

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin
akdae@baek.de

Antihypertensive Fixkombination: Nachlese

Zieschang, M.

Wir freuen uns, dass unser Artikel aus AVP 1–2 /2022 zur antihypertensiven Kombinationstherapie (1) in der Medical Tribune vom 30. September 2022 ausführlich zitiert wird (2).

In einem Kommentar (3) wird dennoch die initiale antihypertensive Fixkombination favorisiert. Darin wird bemängelt, dass eine Studie aus dem Pathway-Programm nicht in unsere Bewertung einbezogen wurde. Offensichtlich ist hiermit die Pathway-1-Studie gemeint (4). In dieser doppelblinden Studie wurden 605 Patienten entweder auf eine kombinierte antihypertensive Therapie oder eine Monotherapie mit konsekutiver Aufdosierung und Kombination randomisiert. Der primäre Endpunkt war hier allerdings nur die mittlere Blutdrucksenkung und nicht klinische relevante, „harte" Endpunkte wie z. B. kardiovaskuläre Mortalität. Gerade das Fehlen harter Endpunkte in solchen Studien wurde ja von uns bemängelt. Unstrittig ist, dass der Blutdruck mit einer Tablettenkombination schneller zu senken ist. Strittig bleibt, ob das einen klinisch relevanten Vorteil für die Patienten in Bezug auf harte Endpunkte bringt.

Eine weitere Studie mit „Real-World"-Daten wird angeführt (5). Dabei handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Krankenkassendaten: Eine Kohorte von 29.668 Patienten mit einer Kombinationstherapie verschiedener Antihypertensiva oder einer Fixkombination derselben Antihypertensiva wurde gematcht. Der zusammengesetzte Endpunkt „Tod gleich welcher Ursache und Krankenhausaufnahmen jeglicher Ursache" war dabei in der Fixkombinationsgruppe in fünf von sieben Analysen seltener. Erstaunlicherweise war die Rate stationärer Aufnahmen aus kardiovaskulärer Ursache oder von Schlaganfällen aber nur in drei von sieben Fällen signifikant unterschiedlich (Tabelle 3). Außerdem sind solche nachträglichen Analysen nur hypothesenbegründend aber nie beweisend, da nicht sicher davon ausgegangen werden kann, dass alle Bedingungen, die die Ergebnisse verzerren könnten, ausreichend berücksichtigt wurden.

Fazit

Wir bleiben bei unserer Meinung: Bis zum definitiven, evidenzbasierten Nachweis, dass klinisch relevante, harte Endpunkte in randomisierten, verblindeten Studien einen bedeutsamen Vorteil für unsere Patienten belegen, sollte eine stufenweise Kombination antihypertensiver Medikamente der Regelfall sein und die initiale Fixkombination Sonderfällen vorbehalten bleiben.

Literatur

1 Zieschang M: Antihypertensive Fixkombination zur Initialtherapie – keine gut begründete Empfehlung. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2022; 49: 9-12. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/arzneimitteltherapie/arzneiverordnung-in-der-praxis/ausgaben-archiv/ausgaben-ab-2015/ausgabe/artikel/2022/2022-1-2/antihypertensive-fixkombination-zur-initialtherapie-keine-gut-begrundete-empfehlung-1.

2 Gehrken S: Doch nicht so fix? Initiale Kombinationstherapie bei Hypertonie in der Kritik. Medical Tribune 2022; 57. Jahrgang Nr. 39/40, 2832 vom 30. September 2022: 1, 17.

3 Dörr O: Mortalitätsvorteil durch Single Pill. Medical Tribune 2022; 57. Jahrgang Nr. 39/40, 2832 vom 30. September 2022: 17.

4 MacDonald TM, Williams B, Webb DJ et al.: Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial. J Am Heart Assoc 2017; 6: e006986.

5 Wilke T, Weisser B, Predel HG et al.: Effects of single pill combinations compared to identical multi pill therapy on outcomes in hypertension, dyslipidemia and secondary cardiovascular prevention: The START-study. Integr Blood Press Control 2022; 15: 11-21.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

Austauschbarkeit biologischer Arzneimittel innerhalb der EU bestätigt

Statement der EMA

Die European Medicines Agency (EMA) und die Heads of Medicines Agencies (HMA) haben einen gemeinsamen Bericht zu Biosimilars veröffentlicht. Der Bericht spricht sich für die Austauschbarkeit von in der Europäischen Union (EU) zugelassenen Biosimilars mit ihren Referenzarzneimitteln oder einem äquivalenten Biosimilar aus.

Die Austauschbarkeit von Biosimilars wird bereits in vielen EU-Mitgliedsstaaten von Ärztinnen und Ärzten praktiziert. Dieser aktuelle Bericht soll aus Sicht der EMA als ein entscheidender Schritt für die Harmonisierung der Vorgehensweise innerhalb der EU dienen, indem es Klarheit für die Angehörigen des Gesundheitswesens EU-weit bringt und dadurch Patienten besseren Zugang zu biologischen Arzneimitteln ermöglicht (1).

Biosimilars sind biologische Arzneimittel, deren arzneilich wirksamer Bestandteil strukturell Ähnlichkeiten (biosimilar) mit einem bereits in der EU zu gelassenen Biologikum (Referenzarzneimittel) besitzt und eine identische pharmakologische Wirkung ausübt (2). Als Austauschbarkeit (Interchangeabilitity) wird die medizinische Praxis referenziert, ein Arzneimittel gegen ein anderes auszutauschen, welches in der gegebenen Indikation den gleichen klinischen Effekt in jedem beliebigen Patienten erzielt.

„Die EMA hat seit 2006 bereits 86 Biosimilars bewertet. Diese Arzneimittel wurden in den letzten 15 Jahren gründlich geprüft und streng überwacht und die Erfahrungen aus der klinischen Praxis haben gezeigt, dass sie in Bezug auf Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität mit ihren Referenzarzneimitteln vergleichbar und daher austauschbar sind", so Emer Cooke, Exekutivdirektorin der EMA (3). „Dies ist eine gute Nachricht für Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe, die damit einen breiteren Zugang zu wichtigen therapeutischen Optionen zur Behandlung schwerer Krankheiten wie Krebs, Diabetes und rheumatoider Arthritis erhalten."

Der Bericht wurde von Experten der Biosimilar Working Party und der Heads of Medicines Agencies Working Group of Biosimilars verfasst und vom Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA, dem CHMP, verabschiedet.

Die Position der EMA basiert auf den Erfahrungen aus der klinischen Praxis, in der Ärztinnen und Ärzte Patienten zwischen verschiedenen biologischen Arzneimitteln umstellen. Zugelassene Biosimilars haben im Vergleich zu ihren Referenzarzneimitteln eine ähnliche Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität gezeigt, und die Analyse von Sicherheitsdaten aus mehr als einer Million Patientenbehandlungsjahren ergab keine Sicherheitsbedenken. Daher waren die Experten der Ansicht, dass ein Biosimilar, wenn es in der EU zugelassen ist, anstelle des Referenzarzneimittels (oder umgekehrt) verwendet oder durch ein anderes Biosimilar desselben Referenzarzneimittels ersetzt werden kann (1).

Entscheidungen über die automatische Substitution auf Apothekenebene (d. h. die Abgabe eines Arzneimittels anstelle eines anderen ohne Rücksprache mit dem verschreibenden Arzt) werden allerdings auf nationaler Ebene von den einzelnen Mitgliedstaaten getroffen.

Die EMA wird ihr Kommunikationsmaterial zu Biosimilars für Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe aktualisieren, um diesen gemeinsamen Standpunkt darzustellen.

Literatur

1 European Medicines Agency (EMA), Heads of Medicines Agencies (HMA): Statement on the scientific rationale sup-porting interchangeability of biosimilar medicines in the EU: https://www.ema.europa.eu/documents/public-statement/statement-scientific-rationale-supporting-interchangeability-biosimilar-medicines-eu_en.pdf (letzter Zugriff: 14. Dezember 2022). Amsterdam, 19. September 2022.

2 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Leitfaden: Biosimilars: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Biosimilars.pdf (letzter Zugriff: 14. Dezember 2022). 2. Auflage, Version 1.0 (Januar 2021); Berlin AkdÄ, 2021.

3 European Medicines Agency (EMA): Biosimilar medicines can be interchanged: https://www.ema.europa.eu/en/news/biosimilar-medicines-can-be-interchanged (letzter Zugriff: 14. Dezember 2022). Stand: 19. September 2022.

Die AkdÄ setzt sich seit Jahren für den rationalen Einsatz biologischer Arzneimittel ein und hat sich bereits im Jahr 2017 für die Austauschbarkeit von Biosimilars und Referenzarzneimitteln ausgesprochen. In ihrem Leitfaden „Biosimilars" wurden zudem Empfehlungen für die Verordnung von Biosimilars zusammengestellt und die verfügbare Evidenz zur Umstellung von Patienten dargestellt und bewertet (4). Unter Berücksichtigung dieser Empfehlungen können Biosimilars einen wichtigen Beitrag zur Versorgung von Patienten mit Biologika und zur Kostenreduktion in unserem solidarisch finanzierten Gesundheitssystem liefern. Die Entscheidung zum Einsatz eines Biosimilars muss dabei der Arzt treffen. Nach Auffassung der AkdÄ bedürfen die Ersteinstellung oder Umstellung auf ein Biosimilar („Switch") insbesondere der ausführlichen ärztlichen Information und Aufklärung des Patienten, um die Adhärenz zu steigern und Nocebo-Effekte zu minimieren (2).

4 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Leitfaden: Biosimilars: Empfehlungen der AkdÄ zur Behandlung mit Biosimilars: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Biosimilars-KF.pdf (letzter Zugriff: 14. Dezember 2022. 2. Auflage, Version 1.0 (Januar 2021); Berlin AkdÄ, 2021.

Automatische Substitution

Automatische Substitution bei Biologika kommt derzeit nur selten vor und ist selbst in Ländern, in denen Generikasubstitution verpflichtend ist, meist nicht erlaubt. In Spanien ist gesetzlich geregelt, welche Arzneimittel von der Substitution durch den Apotheker ausgeschlossen sind und nur mit der Zustimmung des verschreibenden Arztes ausgetauscht werden dürfen. Biologika sind mit den Beispielen Insuline, Blutderivate, Impfstoffe und biotechnologische Arzneimittel explizit von der Anwendbarkeit der Regelung ausgeschlossen. In Frankreich war grundsätzlich seit 2014 die Biosimilarsubstitution erlaubt, bedurfte aber zur Umsetzung einer Präzisierung der Modalitäten mittels einer Verordnung durch die Verwaltungsgerichtsbarkeit. Diese Umsetzung erfolgte nicht; stattdessen wurde 2020 die Ermöglichung der Biosimilarsubstitution wieder rückgängig gemacht (5). Seit Juli 2021 ist die Biosimilarsubstitution in norwegischen Apotheken gesetzlich erlaubt. Sobald biologische Wirkstoffe in eine Substitutionsliste aufgenommen sind, unterliegen diese einer automatischen Substitution und einer besonderen Preisregelung (6).

Nach dem 2019 in Kraft getretenen Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) sollte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bis spätestens 16. August 2022 Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken im Sinne einer automatischen Substitution veröffentlichen. Das vom G-BA eingeleitete Verfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie und Konkretisierung der Rahmenbedingungen für den Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln durch die Apotheke musste allerdings erstmal eingestellt werden, nachdem in den Stellungnahmen sowie in der mündlichen Anhörung zahlreiche Einwände vorgebracht wurden, die dagegensprechen (5). Mit dem am 12. November 2022 in Kraft getretenen GKV-Finanzstabilisierungsgesetz (GKV-FinStG) wurde die Frist zum Erlass der Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken um ein Jahr auf den 16. August 2023 verlängert. Außerdem wurde der Regelungsauftrag an den G-BA konkretisiert: zunächst sollen lediglich Hinweise zur Austauschbarkeit von parenteralen Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patienten gegeben werden. Nach dem Inkrafttreten der automatischen Substitution für diese Zubereitungen in der Apotheke soll die weitere Entwicklung kritisch begleitet und die Regelungen in Bezug auf die Patientensicherheit und die möglichen Risiken für die Versorgung engmaschig evaluiert werden.

5 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung des Verfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: § 40b (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln durch Apotheken: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9087/2022-12-06_AM-RL_Einstellung-Verfahren_Biologika-Apotheke_TrG.pdf (letzter Zugriff: 14. Dezember 2022). Stand: 6. Dezember 2022.

6 Vogler S, Panteli D, Busse R: Biologika und Biosimilars in Deutschland und im europäischen Vergleich – Marktsteuerungsmechanismen und Preisvergleich. In: Ludwig W-D, Mühlbauer B, Seifert R (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2021. Berlin: Springer-Verlag, 2021; 75-108.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin
AVP@baek.de

Bundesärztekammer feiert 75-jähriges Jubiläum

Im Oktober 2022 feierte die Bundesärztekammer ihr 75-jähriges Jubiläum. Die Bundesärztekammer wurde im Jahr 1947 gegründet und hat sich schnell als Interessenvertretung aller Ärztinnen und Ärzte in Deutschland etabliert. Als solche fungiert sie heute als ein von Politik, gesellschaftlichen Akteuren und Medien geschätzter Verhandlungs- und Gesprächspartner in allen gesundheitspolitischen und medizinisch-ethischen Fragen.

> „Gehört wird, wer Ideen hat. Konstruktive Vorschläge für die Sicherung und Fortentwicklung einer qualitativ hochwertigen und patientenorientierten Gesundheitsversorgung in Deutschland hatte die Bundesärztekammer in den 75 Jahren ihres Bestehens fortwährend. Oft ist es ihr gelungen, diese in die politische Debatte ebenso einzubringen wie in die konkrete Gesetzgebung auf Bundesebene. Damit schaffen wir Ärztinnen und Ärzte über unser eigenes berufliches Wirken hinaus einen ethischen, ökonomischen und kulturellen Mehrwert für die Gesellschaft."
>
> Dr. med. Klaus Reinhardt, Präsident der Bundesärztekammer

Seit jeher gehört es zum Selbstverständnis der BÄK, die gesundheitspolitische Meinungsbildung kritisch, aber konstruktiv zu begleiten. Besonderes Gewicht verleiht ihr dabei die Fähigkeit, aus praktischen Erfahrungen ärztlichen Handelns Perspektiven für eine bürgernahe und verantwortungsbewusste Gesundheits- und Sozialpolitik zu entwickeln.

Zugleich ist die BÄK in medizinisch-ethischen Fragen eine wichtige Instanz. Sie unterstützt die Arbeit der Ärztekammern und nimmt dabei mittelbar auch gesetzliche Aufgaben wahr. Darüber hinaus sind ihr unmittelbare gesetzliche Aufgaben zugewachsen, etwa im Rahmen der Qualitätssicherung oder der Transplantationsgesetzgebung.

Die Bundesärztekammer beging ihr Jubiläum mit einem feierlichen Festakt. Die Feier fand im Rahmen der Generalversammlung des Weltärztebundes statt, der vom 5. bis 8. Oktober in Berlin tagte und ebenfalls sein 75-jähriges Bestehen feierte.

Als Gastrednerin wurde Frau Prof. Dr. Alena Buyx, Vorsitzende des Deutschen Ethikrats, begrüßt, die zum Thema „Medizin der Zukunft – Arztrolle im Wandel" sprach. Am Nachmittag gab es zudem die Gelegenheit, an der wissenschaftlichen Sitzung des Weltärztebundes teilzunehmen, der über die medizinische Ethik in einer globalisierten Welt diskutierte.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin
AVP@baek.de

Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ

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

Leitfaden der AkdÄ

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

Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) und Medikationsfehlern

Hier können Sie über unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Medikationsfehler (auch Verdachtsfälle) an die AkdÄ gemäß der Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte berichten:
https://www.akdae.de/arzneimittelsicherheit/uaw-meldung

Newsletter der AkdÄ

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

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

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

Stellungnahmen der AkdÄ

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

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

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

WirkstoffAktuell

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

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

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

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

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

Impressum

Herausgeber

Bundesärztekammer

Redaktion

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

Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

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

Anschrift der Redaktion

Bundesärztekammer

Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon: 030 400456-500
Telefax: 030 400456-555
E-Mail: avp@baek.de
Web: www.avponline.de
ISSN 0939-2017

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

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

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

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

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

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2022

www.avponline.de