



# Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 47 - Ausgabe 3-4

November 2020

## EDITORIAL

Revolte auf Luna – Transparency and Independence, NOW 111

## DAS AKTUELLE THEMA

Rote-Hand-Briefe und Informationsbriefe –  
der Weg von der Entstehung bis zur Versendung an den Empfänger 113

## THERAPIE AKTUELL

Intrakranielle Blutungen unter Antidepressiva:  
Erkenntnisse aus neuen systematischen Übersichtsarbeiten und Fall-Kontroll-Studien 118

## NEUE ARZNEIMITTEL

Romosozumab (Evenity®) 122

Naldemedin (Rizmoic®) 129

Remdesivir (Veklury®) 136

Omalizumab (Xolair®) 141

## UPDATE – NEUE ARZNEIMITTEL

Romosozumab (Evenity®) 146

## AUS DER PRAXIS – FÜR DIE PRAXIS

Schmerztherapie bei Tumorpatienten in der (fortgeschrittenen) Palliativsituation 149

Arzneimittel und Hitze:  
Temperaturempfindlichkeit und richtige Aufbewahrung von Arzneimitteln 160

## ARZNEIMITTEL – KRITISCH BETRACHTET

Wirksamkeit und Sicherheit topisch applizierter NSAR bei Arthrose 163

<b>ARZNEIMITTELNUTZENBEWERTUNG</b>	
Beschleunigte Zulassung neuer Arzneimittel: Königsweg oder Sackgasse?	168
10 Jahre frühe Nutzenbewertung nach AMNOG – Stellungnahmen der AkdÄ	171
<b>UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN</b>	
Übersicht über Risikoinformationen der AkdÄ aus dem Jahre 2019	181
<b>KURZMELDUNGEN AUS DER PHARMAKOVIGILANZ</b>	
Nebenwirkungen aktuell	189
Änderung des Wortlauts von Fach- und Gebrauchsinformationen – Empfehlungen des PRAC	190
<b>BEKANNTGABEN DÄB</b>	
„Aus Fehlern lernen“: Methämoglobinämie nach Überdosierung von Emla®-Creme bei einem Säugling	193
„Aus der UAW-Datenbank“: Fallberichte von Herpes zoster bzw. Zoster-artigen Hautläsionen nach Shingrix®-Impfung	196
„UAW-News International“: Intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom im Zusammenhang mit Tamsulosin	200
<b>TRANSPARENZ UND UNABHÄNGIGKEIT</b>	
Manipulation medizinischer Software: US-amerikanisches Unternehmen bekennt sich schuldig	203
Wege zur Unabhängigkeit von kommerziellen Interessen in der Medizin – der Beitrag der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	205
Anwendungsbeobachtungen: Erkenntnisgewinn ist gering	207
<b>WAS UNS SONST NOCH AUFFIEL</b>	
Dosierung auf Rezepten ab November 2020	210
<b>IN EIGENER SACHE</b>	
Fortbildung der AkdÄ in Bremen	212
Zum Umgang mit Off-Label-Use in der Palliativmedizin	215
<b>FORTBILDUNG</b>	
Fortbildungsveranstaltung der AkdÄ	217

## Revolte auf Luna – Transparency and Independence, NOW

Die *Sagrada Família* in Barcelona gehört zu den ewigen Baustellen. Baubeginn war 1882, seitdem sind mehrere Termine zur Fertigstellung verstrichen. Im Jahr 2026, zum 100. Todestag des ursprünglichen Architekten Antoni Gaudí, sollte sie spätestens und endlich vollendet sein.

Der Umgang mit *Interessenkonflikten in der Medizin* ist ebenfalls eine permanente und allgegenwärtige Baustelle (1). Immerhin hat sich schon einiges Erfreuliches getan. Begonnen hatten die Arbeiten um die Jahrtausendwende als Grassroots-Bewegung „No Free Lunch“ in den USA (2-4). Der Satz *There Ain't No Such Thing As A Free Lunch* („TAN-STAAFL“) wurde zum ersten Mal in dem Science-Fiction-Roman *The Moon Is a Harsh Mistress* („*Revolte auf Luna*“) des US-Autors Robert A. Heinlein verwandt. In Deutschland entstand im Jahr 2007 die *Initiative unbestechlicher Ärztinnen und Ärzte*, mit dem Akronym MEZIS (*Mein Essen zahl' ich selbst*) (5).

Tatsächlich stand zunächst die Ablehnung von durch pharmazeutische Unternehmer bzw. Hersteller von Medizinprodukten finanzierten Fortbildungsveranstaltungen im Vordergrund. Nach wie vor werden mehr als zwei Drittel der ärztlichen Fortbildungen von pharmazeutischen Unternehmern bzw. der Medizinprodukte-Industrie (mit)finanziert (6).

Von der Industrie bezahltes Catering bei ärztlichen Fortbildungsveranstaltungen stellt nur die Spitze des Eisbergs dar. Arzneimittelmuster und Schreibwaren waren die häufigsten Zuwendungen in Arztpraxen (7). Immer mehr Kolleginnen und Kollegen kommen zu der Erkenntnis, dass eine gut organisierte Arztpraxis sich Schreibwaren durchaus auch selbst aussuchen und bezahlen kann (*Meinen Kuli — usw. — zahl' ich selbst*). Sponsoring von Praxisverwaltungssystemen durch direkte Werbung im System ist ebenfalls noch weit verbreitet.

Ärzte werden bereits im Medizinstudium geprägt und erfahren dort frühe Kontakte mit der Pharmaindustrie (8). In den USA entstand daraus die „AMSA Pharmfree Scorecard“, die anzeigt, wie die einzelnen Medizinischen Fakultäten in diesem Ranking stehen (9). In Deutschland sieht die Lage noch schlechter aus: Bei einer Befragung von Lieb und Koch 2014 zeigte sich, dass nur 2 von 30 medizinischen Fakultäten Richtlinien bezüglich Einflüssen durch die pharmazeutische Industrie implementiert hatten und es nur an 8 von 30 Fakultäten Lehrveranstaltungen zu dem Thema gab. Erschreckend war auch, dass die Mehrzahl der teilnehmenden Fakultäten kein Interesse daran hatte, dies zu ändern (10).

Sophie Gepp und Zoe Friedmann haben für die AG Interessenkonflikte der Bundesvertretung der Medizinstudierenden einen sehr wichtigen Artikel über die Lage in Deutschland zu diesem Thema in AVP 1–2/2020 (11) geschrieben.

Kostenloses Essen und Schreibutensilien werden für die Teilnehmer bzw. Abnehmer von der Mehrzahl der Beschenkten nicht als Beeinflussung wahrgenommen. „Ein Kugelschreiber beeinflusst doch nicht meine Präparateauswahl auf dem Rezept.“ Weitgehend unbemerkt wurde bislang die Vergütung der Referenten bei Fortbildungsveranstaltungen („Meinungsbildner“) geregelt.

Mögliche Wege zur Unabhängigkeit von kommerziellen Interessen in der Medizin wurden sowohl für Deutschland (12) als auch international immer wieder beschrieben (13). Nur

Freitag, M. H.

### Literatur

- 1 Committee on Conflict of Interest in Medical Research Education and Practice, Institute of Medicine: Lo B, Field MJ (Hrsg.): *Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice*. 1. Aufl.; Washington D.C.: National Academies Press, 2009.
- 2 O'Reilly KB: Buy your own lunch: no chance of reciprocity: <https://amednews.com/article/20060116/profession/301169965/4/> (letzter Zugriff: 12. November 2020). *American Medical News* vom 16. Januar 2006.
- 3 <http://www.no-free-lunch.org>. Letzter Zugriff: 12. November 2020.
- 4 <https://mezis.de/das-no-free-lunch-netzwerk/>. Letzter Zugriff: 12. November 2020.
- 5 Hempel U: Unbestechliche Ärztinnen und Ärzte: „Mein Essen zahl' ich selbst“. *Dtsch Arztebl* 2009; 106: A 708-709.
- 6 Lieb K, Klemperer D, Ludwig W-D (Hrsg.): *Interessenkonflikte in der Medizin: Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2011.
- 7 Lieb K, Brandtönies S: Eine Befragung niedergelassener Fachärzte zum Umgang mit Pharmavertretern. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 392-398.
- 8 Lieb K, Koch C: Einstellungen und Kontakte von Medizinstudierenden zur pharmazeutischen Industrie. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 584-590.
- 9 <https://www.amsa.org/scorecard/>. Letzter Zugriff 12. November 2020.
- 10 Lieb K, Koch C: Conflicts of interest in medical school: missing policies and high need for student information at most German universities. *GMS Z Med Ausbild* 2014; 31: Doc10.
- 11 Gepp S, Friedmann Z: Wir studieren Medizin – und Pharma studiert mit? *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2020; 47: 89-92.
- 12 Lieb K, Klemperer D, Köbel R, Ludwig W-D (Hrsg.): *Interessenkonflikte, Korruption und Compliance im Gesundheitswesen*. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2018.
- 13 Moynihan R, Bero L, Hill S et al.: Pathways to independence: towards producing and using trustworthy evidence. *BMJ* 2019; 67: l6576.

für unabhängige, nicht pharmagesponserte Fortbildungen sollten Fortbildungspunkte vergeben werden können. Tatsächlich wurde in Deutschland auch schon viel erreicht. Immer mehr Kollegen entscheiden sich dafür, keine Pharmareferenten mehr zu empfangen. Als vorbildliche Initiativen gelten *Neurology First*, *Leitlinien-Watch*, das *Aktionsbündnis Fortbildung 2020* für unabhängige ärztliche Fortbildung (14) und *MEZIS CME-Watch* (15).

*Es tut sich also (zögernd) etwas.* Wir alle sind aufgerufen, uns aktiv gegen *gesellschaftsschädliches Verhalten* im Gesundheitswesen einzusetzen. Es geht dabei um Selbstkontrolle der Ärzteschaft. Wir sollten uns nicht bieten lassen, dass die pharmazeutische Industrie unsere Fortbildungen merklich oder auch unmerkbar beeinflusst.

Positive Beispiele für unabhängige Fortbildung sind die Tage der Allgemeinmedizin der DEGAM (16) sowie die Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ. Neben der Mitgliedschaft in Fachgesellschaften sollte auch in unabhängige Zeitschriften investiert werden, z. B. *Arzneitelegramm*, *Arzneimittelbrief*, *BUKO Pharma-Kampagne* und *AVP*.

In dieser AVP-Ausgabe widmen sich drei Artikel von Schott et al. der „Baustelle“ Interessenkonflikte. Im ersten Artikel geht es um Manipulation bei medizinischen Apps/medizinischer Software (17). Im zweiten Artikel stellen die Autoren die Hauptaufgaben der AkdÄ sowie des im Jahr 2014 auf Beschluss der Bundesärztekammer eingerichteten Fachausschusses für Transparenz und Unabhängigkeit vor, um Wege zur Unabhängigkeit von kommerziellen Interessen in der Medizin aufzuzeigen (18). Dass der Erkenntnisgewinn von Anwendungsbeobachtungen gering ist, sie aber das Verschreibungsverhalten beeinflussen und deswegen die AkdÄ davon abrät, können Sie im Nachdruck aus dem Deutschen Ärzteblatt nachlesen (19).

Marshall et al. berichten in einer aktuellen Studie in *JAMA* von den Ergebnissen des *Open-Payments-Transparenzprogramms* in den USA und verdeutlichen, dass die „Baustelle“ Interessenkonflikte keinesfalls aus den Augen gelassen werden darf. Tatsächlich werden immer noch vergleichbare Summen investiert (9,3 Milliarden im Zeitraum 2013–2018) und diese nur fokussierter verteilt, vor allem an sogenannte Meinungsbildner (*key opinion leaders*) (20).

*The time for small ideas is over. We need big, structural change* (Elizabeth Warren, USA).

Wir sind auf dem richtigen Weg und sollten ihn weitergehen. Wäre die *strengere Berücksichtigung von Interessenkonflikten* ein Klimaziel, würden *Physicians for Future* freitäglich fordern: *We want Action! Transparency and Independence, Now!*

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

14 <https://cme-sponsorfrei.de/>. Letzter Zugriff: 9. November 2020.

15 <https://mezis.de/cmewatch/>. Letzter Zugriff: 9. November 2020.

16 <https://www.degam.de/informationen.html>. Letzter Zugriff: 9. November 2020.

17 Schott G, Aly F, Lieb K: Manipulation medizinischer Software: US-amerikanisches Unternehmen bekennt sich schuldig. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2020; 47: 203-204.

18 Schott G, Lieb K, Ludwig WD: Wege zur Unabhängigkeit von kommerziellen Interessen in der Medizin – der Beitrag der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2020; 47: 205-206.

19 Schott G, Ludwig WD, Lieb K: Anwendungsbeobachtungen: Erkenntnisgewinn ist gering. Nachdruck aus: *Deutsches Ärzteblatt* 2020; 117: A 1380-1381. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2020; 47: 207-209.

20 Marshall DC, Tarras ES, Rosenzweig K, Korenstein D, Chimonas S: Trends in Industry Payments to Physicians in the United States From 2014 to 2018. *JAMA*. 2020; 324: 1785-1788.

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

# Rote-Hand-Briefe und Informationsbriefe – der Weg von der Entstehung bis zur Versendung an den Empfänger

Rote-Hand- und Informationsbriefe sollen Ärzte und Apotheker und gegebenenfalls andere Fachkreise schnell über Arzneimittelrisiken und deren Minimierung informieren. Auf europäischer Ebene sind sie unter dem Begriff Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) oder umgangssprachlich als Dear Doctor Letter bekannt.

Dimitrova, G.

## Warum werden Rote-Hand-Briefe und Informationsbriefe versendet?

Zum Zeitpunkt der Zulassung ist das Sicherheitsprofil von Arzneimitteln noch nicht vollständig bekannt. Nach der Zulassung und Markteinführung werden sie von vielen Patienten angewendet, wodurch neue Sicherheitsaspekte bekannt werden, wie Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Kontraindikationen, Fehlgebrauch, Anwendung bei kritischen Patientengruppen und andere Arzneimittelrisiken. Oft werden die einzelnen Arzneimittel oder ganze Stoffgruppen im Rahmen eines europäischen Verfahrens untersucht, z. B. Risikobewertungsverfahren (Fluorchinolon-Antibiotika: schwerwiegende und anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und möglicherweise irreversible Nebenwirkungen) (1) oder Signalverfahren (Sildenafil-haltige Arzneimittel: keine Anwendung zur Behandlung der intrauterinen Wachstumsrestriktion) (2).

Einige der so gewonnenen neuen Erkenntnisse erfordern ein unmittelbares Handeln für den Arzt und/oder Apotheker und müssen ihnen schnellstmöglich mitgeteilt werden. Da die Aufnahme in die Fach- und Gebrauchsinformation des Arzneimittels eine gewisse Zeit in Anspruch nimmt und entsprechende Änderungen erst mit einer Zeitverzögerung zur Kenntnis genommen werden, kann es daher erforderlich sein, diese wichtigen Informationen schnell den Fachkreisen mittels Rote-Hand-Brief mitzuteilen. Gemäß § 11a Abs. 2 Arzneimittelgesetz (AMG) ist der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet, die Fachkreise über Änderungen, die therapierelevant sind, sowie über neu erkannte Arzneimittelrisiken zu informieren. Solche Risikoinformationen können z.B. eine neue Kontraindikation, neue Warnhinweise oder ein Rückruf aufgrund eines Qualitätsmangels eines Präparates sein.

Pharmazeutische Unternehmer (pU) müssen geplante Risikoinformationen zu Arzneimitteln wie Rote-Hand-Briefe mit den zuständigen nationalen Behörden im Hinblick auf Inhalt und Adressatenkreis abstimmen (§ 63b Abs. 3 AMG und Artikel 106a Abs. 1 der Richtlinie 2001/83/EG). Die Informationen müssen objektiv dargestellt werden und dürfen weder irreführend formuliert sein noch Werbung enthalten. Der Versand selbst erfolgt aber in Eigenverantwortung des pU, bei mehreren beteiligten pharmazeutischen pU in der Regel koordiniert durch die Verbände der pharmazeutischen Industrie.

## Was ist der Unterschied zwischen einem Rote-Hand-Brief und einem Informationsbrief?

Ein Rote-Hand-Brief soll die Fachkreise rasch über neue therapierelevante Aspekte informieren, die noch nicht in der Fachinformation enthalten sind. Dies ist z. B. notwendig, wenn die Information eine Änderung des Verschreibungsverhaltens der Ärzte erforderlich

## Literatur

- 1 <https://www.ema.europa.eu/en/events/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-11-14-june-2018>
- 2 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-september-2018\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-september-2018_en.pdf)

macht und/oder einen unmittelbaren, therapiebeeinflussenden Handlungsbedarf erfordert. Dies können eine neue Kontraindikation, ein Warnhinweis, der Rückruf eines Präparates/ einer Charge aufgrund eines medizinischen Risikos, eines erheblichen Qualitätsmangels oder der Gefahr einer Verwechslung sein. Rote-Hand-Briefe werden auch zur Erinnerung an die Einhaltung wichtiger bestehender Kontraindikationen und Warnhinweise verwendet, wenn z. B. Erkenntnisse vorliegen, dass solche Vorgaben bei der Verordnung nicht genügend Beachtung finden.

Dagegen informiert ein Informationsbrief die Fachkreise beispielsweise über eine Erweiterung der Zulassung (z. B. Anwendungserweiterung) oder über bestimmte qualitative Aspekte (z. B. geänderte farbliche Markierung auf der Primärverpackung zur Vermeidung von Verwechslung). Diese Informationen helfen den Fachkreisen, die Anwendung des Arzneimittels sicherer zu gestalten. Sie haben keinen unmittelbaren Einfluss auf die Therapie und werden daher nicht mit dem Symbol der Roten Hand gekennzeichnet. Die Informationsbriefe werden in der Regel auch mit der zuständigen Bundesoberbehörde (BfArM oder PEI) oder mit der zuständigen Landesbehörde abgestimmt. Ein Informationsbrief kann aber grundsätzlich auch eigenverantwortlich durch den pharmazeutischen Unternehmer ohne Abstimmung mit den Behörden versendet werden. Analog zu den Rote-Hand-Briefen sollen die Informationsbriefe weder Werbung noch irreführende Aussagen enthalten.

In Tabelle 1 sind Beispiele von Rote-Hand- und Informationsbriefen zum direkten Vergleich dargestellt.

**Tabelle 1: Beispiele für Rote-Hand- und Informationsbriefe (3)**

Informationsbrief	Rote-Hand-Brief
Informationsbrief zu Fiasp® (Insulin aspart): neue Farbgebung der Patronen und Fertipens (06.07.2018)	Rote-Hand-Brief zu Fluorchinolon-Antibiotika: schwerwiegende und anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und möglicherweise irreversible Nebenwirkungen (08.04.2019)
Informationsbrief zu Zomacton® (Somatropin): Änderung der Handelsnamen der Injektionsgeräte zur Verabreichung des Arzneimittels (16.04.2020)	Rote-Hand-Brief zu Tyverb® (Lapatinib): Information zu wichtigen Änderungen in der Fachinformation (17.05.2019)
Informationsbrief zur Einführung einer Patientenkarte für Arzneimittel, die Valproat und verwandte Substanzen enthalten (13.07.2017)	Rote-Hand-Brief zu Modafinil: mögliches Risiko schwerer angeborener Fehlbildungen (09.05.2019)

### Wer bekommt die Rote-Hand-Briefe und Informationsbriefe?

Der überwiegende Teil der Rote-Hand- und Informationsbriefe resultiert aus europäischen Risikobewertungs- oder Signalverfahren, in denen Risiken evaluiert und Maßnahmen zu deren Minimierung beschlossen werden. Wenn die neuen Risikoinformationen bzw. die verabschiedeten Maßnahmen in Form einer DHPC schnell an die Fachkreise kommuniziert werden müssen, wird in der Regel festgelegt, für welche Zielgruppen eine DHPC jeweils relevant ist. Dies können Ärzte der verschiedensten Fachrichtungen sein, Apotheker, aber auch Fachgesellschaften, Pflegepersonal etc. Die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) werden in Deutschland routinemäßig informiert. Die Versendung eines Rote-Hand-Briefes kann aber auch rein national durch die zuständige Bundesoberbehörde angeordnet werden.

#### Zuständige Bundesoberbehörden in Deutschland sind nach § 77 AMG:

- Paul-Ehrlich-Institut (PEI): für Sera, Impfstoffe, Blutzubereitungen, Gewebezubereitungen, Gewebe, Allergene, Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP), xenogene Arzneimittel und gentechnisch hergestellte Blutbestandteile ([www.pei.de](http://www.pei.de)).
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): für alle anderen humanen Arzneimittel bzw. für alle Medizinprodukte ([www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)).
- Aufgaben der Bundesoberbehörden: Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln, Erfassung und Auswertung von Arzneimittelrisiken und Koordinierung der zu ergreifenden Maßnahmen, Genehmigung klinischer Prüfungen und staatliche Chargenprüfung bei Sera, Impfstoffen, Allergenen (PEI).

#### Zuständige Behörden der Länder:

Die Überwachung des Verkehrs mit Arzneimitteln, also von Herstellung, Einfuhr, Vertrieb und klinischen Prüfungen von Arzneimitteln sowie die Überwachung der pharmazeutischen Unternehmer, des Groß- und Einzelhandels und der Apotheken obliegt den Behörden der Länder ([www.zlg.de](http://www.zlg.de)).

<sup>3</sup> [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Rote-Hand-Briefe\\_Informationsbriefe/\\_functions/RI\\_rhb\\_Filtersuche\\_Formular.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Rote-Hand-Briefe_Informationsbriefe/_functions/RI_rhb_Filtersuche_Formular.html)

## Wer versendet die Rote-Hand-Briefe und Informationsbriefe an die Fachkreise?

Rote-Hand-Briefe und Informationsbriefe werden durch die pharmazeutischen Unternehmer eigenverantwortlich als risikominimierende Maßnahme versendet. Sie sind definiert in § 14 der Kodizes der Vereine „Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e.V.“ (FSA) und „Arzneimittel und Kooperation im Gesundheitswesen e.V.“ (AKG e.V.). Die Bildmarke des Symbols der Roten Hand wurde im Jahr 2000 vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. rechtlich geschützt. Der Inhalt und der Empfängerkreis werden je nach Zuständigkeit bei Humanarzneimitteln mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) oder bei Qualitätsmängeln mit der zuständigen Landesbehörde abgestimmt. Die pharmazeutischen Unternehmer beauftragen nach Freigabe durch die Behörde die entsprechenden Druckereien und Distributoren mit dem Versand, der zurzeit ausschließlich per Post erfolgt.

## Ist die Information im Rote-Hand-Brief/ Informationsbrief verbindlich?

Die im Rote-Hand-Brief enthaltenen Informationen stellen jeweils den neuesten wissenschaftlichen Kenntnisstand dar, über den die Fachkreise informiert sein müssen. Es ist aus behördlicher Sicht entscheidend, dass die Fachkreise diese Risikokommunikation als ein wichtiges Instrument zur Minderung der Anwendungsrisiken von Arzneimitteln wahrnehmen und nicht irrtümlich als postalische Routinesendung mit nur geringer Bedeutung fehlinterpretieren. Die dargestellten Informationen finden entsprechend auch Eingang in die Fach- und Gebrauchsinformation der betroffenen Arzneimittel und sind in der ärztlichen Praxis daher sorgfältig zu berücksichtigen.

Die Abbildung 1 zeigt die Anzahl der versendeten Rote-Hand- bzw. Informationsbriefe im Zeitraum 2015–2019 in der Zuständigkeit des BfArM und des PEI.

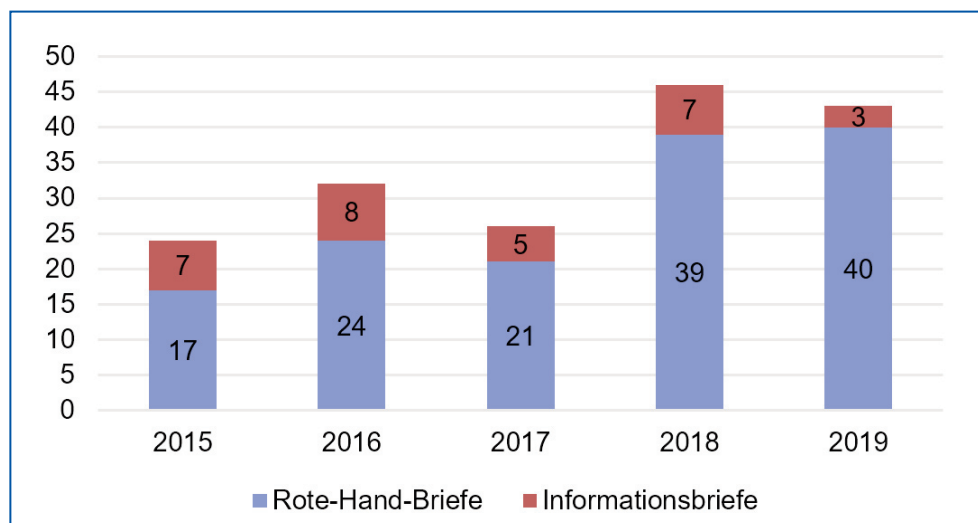


Abbildung 1: Anzahl der versendeten Rote-Hand- und Informationsbriefe zu Arzneimitteln in der Zuständigkeit des BfArM und des PEI im Zeitraum 2015–2019 (Quelle: BfArM, Stand 31.12.2019)

### Wann bekomme ich einen Rote-Hand- oder Informationsbrief persönlich?

Nicht jeder Arzt bekommt jeden Rote-Hand-Brief und Informationsbrief persönlich per Post. Dies richtet sich u. a. nach der Fachrichtung und Anwendung des jeweiligen betroffenen Arzneimittels. Wenn sich z. B. ein Rote-Hand-Brief auf ein Risiko bezieht, das ein Arzneimittel mit gynäkologischer Indikation betrifft, wird dieser hauptsächlich an Fachärzte für Gynäkologie und Geburtshilfe (sowohl niedergelassene als auch in der Klinik praktizierende Ärzte) versendet, gegebenenfalls auch an Hebammen und Geburtshelfer sowie an Ärzte anderer Fachrichtungen, sofern davon auszugehen ist, dass diese die betroffenen Arzneimittel ebenfalls anwenden bzw. verordnen könnten. Im genannten Beispiel würden Fachärzte für z. B. Augenheilkunde oder Orthopädie nicht zum Adressatenkreis gehören.

### Kann ich eine elektronische Version anstatt eines Briefes per Post bekommen?

In Deutschland wird der Rote-Hand-Brief derzeit postalisch an die definierten Zielgruppen (Ärzte, Apotheker, medizinische Fachkreise) verschickt und auf den jeweiligen Websites der Zulassungsinhaber, der Bundesoberbehörden BfArM und PEI sowie der Arzneimittelkommissionen veröffentlicht. Durch diese Zustellung soll sichergestellt werden, dass der Empfänger bestmöglich erreicht wird und Kenntnis von der Information erhält.

Es wird jedoch aktuell intensiv diskutiert, ob eine direkte elektronische Zustellung zeitgemäßer, kostengünstiger und vor allem schneller ist.

In der Vergangenheit haben insbesondere Ärzte berichtet, dass sie Rote-Hand-Briefe nicht immer zeitnah erhalten hatten. Daher ist zu prüfen, inwieweit technische Weiterentwicklungen genutzt werden können, um flächendeckend alle Adressaten des jeweiligen Rote-Hand- oder Informationsbriefes schnell und zuverlässig zu erreichen. Eine Möglichkeit ist die Implementierung von Rote-Hand- und Informationsbriefen in die Apotheken- und Praxissoftware, die ein großes Potenzial hat, da die Informationen den Fachkreisen papierlos zur Verfügung gestellt und dem Arzneimittel im System direkt zugeordnet werden. Es müsste allerdings dabei sichergestellt werden, dass die Anbieter von Arzneimittel-Verordnungssoftware Rote-Hand- bzw. Informationsbriefe verlässlich und kurzfristig nach der Veröffentlichung in die Software implementieren.

Eine andere mögliche elektronische Alternative wäre die Versendung an die Fachverbände in deren Funktion als Multiplikatoren zur Weiterverteilung an die einzelnen Ärzte der jeweiligen Fachrichtungen. Dies betrifft insbesondere Fachärzte in der Klinik. Eine Versendung per E-Mail oder die Nutzung einer App wurden in der Vergangenheit ebenfalls diskutiert, aber nicht als die beste aller denkbaren Alternativen weiterverfolgt.

### Wo finde ich alle Rote-Hand- Briefe und Informationsbriefe?

Alle Rote-Hand-Briefe und Informationsbriefe sind elektronisch verfügbar. Sie sind auf der Webseite der AkdÄ veröffentlicht: <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/index.html>. Eine elektronische Benachrichtigung durch die AkdÄ ist über ein kostenloses Abonnement des Newsletters „Drug Safety Mail“ möglich.



Alle Rote-Hand-Briefe und Informationsbriefe zu Arzneimitteln in der BfArM-Zuständigkeit sowie Qualitätsmängel betreffend (Zuständigkeit Landesbehörden) sind auf der BfArM-Homepage abrufbar unter:

[https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Rote-Hand-Briefe\\_Informationsbriefe/\\_functions/RI\\_rhb\\_Filtersuche\\_Formular.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Rote-Hand-Briefe_Informationsbriefe/_functions/RI_rhb_Filtersuche_Formular.html).

Dort besteht auch die Möglichkeit einen RSS-Feed, den Newsletter oder auch das Bulletin zur Arzneimittelsicherheit zu abonnieren. Alle Rote-Hand-Briefe zu Arzneimitteln in der Zuständigkeit des Paul-Ehrlich- Instituts (PEI) sind verfügbar unter:

<https://www.pei.de/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/rote-hand-briefe/rote-hand-briefe-node.html>.

#### **Interessenkonflikte**

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

Genoveva Dimitrova, Bonn  
Genoveva.Dimitrova@bfarm.de

Dieser Artikel wurde am 9. Oktober 2020 vorab online veröffentlicht.

# Intrakranielle Blutungen unter Antidepressiva: Erkenntnisse aus neuen systematischen Übersichtsarbeiten und Fall-Kontroll-Studien

## Zusammenfassung

Antidepressiva (AD) gehören zu den Medikamentenklassen, die in Industrieländern am meisten verschrieben werden. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) werden aufgrund der Selektivität vor allem bei älteren Patienten häufig eingesetzt. Allerdings ist die Einnahme von SSRI mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden. Seit Längerem gilt als bewiesen, dass SSRI die gastrointestinale Blutungswahrscheinlichkeit erhöhen. Ein erhöhtes Hirnblutungsrisiko unter SSRI konnte bisher nicht sicher nachgewiesen werden.

Für diesen Artikel wurden zwei neue systematische Übersichtsarbeiten und zwei neue Fall-Kontroll-Studien mit insgesamt über 2,1 Mio. Patienten mit Neuverschreibung eines AD evaluiert. Die Ergebnisse zeigten eine stärkere Neigung zu intrakraniellen Blutungen unter SSRI als ohne SSRI. Verglichen mit trizyklischen Antidepressiva (TZA) waren SSRI, aber auch selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) und Mirtazapin, mit einer erhöhten intrakraniellen Blutungsneigung assoziiert. Die Einnahme von Monoaminoxidase(MAO)-Hemmern hingegen war verglichen mit der Einnahme von TZA mit einem geringeren Blutungsrisiko verbunden.

Die Unterschiede sind zwar statistisch signifikant, die Effektgröße ist jedoch klein. Hirnblutungen sind eine sehr seltene Nebenwirkung dieser AD, haben jedoch für den Betroffenen oft schwerwiegende Folgen. Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko (z. B. mit hämorrhagischer Diathese, einer Hirnblutung in der Vorgeschichte oder unter oraler Antikoagulation) sollten daher besonders intensiv über die erhöhte Blutungsneigung aufgeklärt werden und die Indikation für eine Medikation mit SSRI oder SNRI sollte besonders kritisch geprüft werden.

Antidepressiva (AD) gehören zu den am meisten verschriebenen Medikamenten in Industrieländern (1;2). Allein in Deutschland wurden im vergangenen Jahr über 1,5 Mrd. standardisierte Tagesdosen im ambulanten kassenärztlichen Bereich verordnet. Von diesen waren knapp die Hälfte (etwa 0,69 Mrd.) SSRI (3). AD haben ein breites Wirkspektrum und werden neben der Behandlung von Depressionen u. a. für die Therapie von Angst- und Zwangserkrankungen, posttraumatischen Belastungsstörungen, Essstörungen, chronischen Schmerzsyndromen und Schlafstörungen eingesetzt (4).

## Blutungsrisiko unter SSRI

Seit über einer Dekade ist bekannt, dass die Einnahme von AD und hier insbesondere von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) das Blutungsrisiko erhöhen kann (5-7). Verschiedene pharmakologische Mechanismen sind für das erhöhte Blutungsrisiko unter SSRI verantwortlich: Serotonin-Transporter finden sich nicht nur im Gehirn, sondern auch an den Thrombozyten. 99 % des im Körper vorhandenen Serotonins werden in Thrombozyten gespeichert (8). SSRI inhibieren das Serotonin-(5HT)-Transporterprotein, welches 5HT aus dem synaptischen Spalt wieder in das präsynaptische Neuron aufnimmt.

Dirkwinkel, J.

Bschor, T.

## Literatur

- 1 Beck CA, Patten SB, Williams JV et al.: Antidepressant utilization in Canada. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005; 40: 799-807.
- 2 Mojtabai R: Increase in antidepressant medication in the US adult population between 1990 and 2003. *Psychother Psychosom* 2008; 77: 83-92.
- 3 Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J (Hrsg.): *Arzneiverordnungs Report 2019*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2019.
- 4 Bschor T: *Antidepressiva. Wie man sie richtig anwendet und wer sie nicht nehmen sollte*. München: Südwest Verlag, 2018.
- 5 Lee YC, Shau WY, Chang CH et al.: Antidepressant use and the risk of upper gastrointestinal bleeding in psychiatric patients: a nationwide cohort study in Taiwan. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 518-524.
- 6 Targownik LE, Bolton JM, Metge CJ et al.: Selective serotonin reuptake inhibitors are associated with a modest increase in the risk of upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1475-1482.

Sie hemmen auf vergleichbare Weise die 5HT-Transporter an den Thrombozyten, was die Aufnahme von 5HT in die Blutplättchen verhindert. SSRI hemmen hierdurch die Thrombozytenaggregation, indem sie die Koagulationskaskade, die Sekretion von Plättchenfaktoren und damit die Blutplättchenaktivierung beeinträchtigen (9-14). Das Blutungsrisiko steigt mit der Affinität, mit der die AD an die Serotonin-Transporter binden beziehungsweise mit der Stärke der Inhibition der Serotonin-Wiederaufnahme (8;9).

Während bisherige Studien vor allem ein erhöhtes gastrointestinales Blutungsrisiko unter SSRI nachweisen konnten (5-7), analysieren nun zwei neue systematische Übersichtsarbeiten das Hirnblutungsrisiko unter Medikamenten, die die Serotonin- und/oder Noradrenalin-Wiederaufnahme hemmen (15;16).

Douros et al. untersuchten hierfür in ihrem systematischen Review zwölf Beobachtungsstudien, in denen die Hirnblutungsrate unter SSRI entweder der Hirnblutungsrate ohne AD oder unter TZA- bzw. SNRI-Einnahme gegenübergestellt wurde (15). Die Studien waren bezüglich Patientenpopulation, Methodik, Ergebnissen und Studienqualität sehr heterogen, weshalb sie deskriptiv, aber nicht metaanalytisch ausgewertet wurden. Es zeigte sich Evidenz für ein leicht erhöhtes Hirnblutungsrisiko unter SSRI verglichen sowohl mit dem Risiko ohne AD-Therapie als auch mit dem Risiko unter der Einnahme von TZA.

Auch Jensen et al. bestätigten in ihrer Metaanalyse einen signifikanten Anstieg des Hirnblutungsrisikos unter SSRI-Therapie verglichen mit dem von nicht mit AD behandelten Individuen (RR 1,26; 95 % Konfidenzintervall [CI] 1,11–1,42;  $p < 0,001$ ), wobei die Studien, die den höchsten Zusammenhang zwischen Hirnblutung und SSRI-Einnahme fanden, gleichzeitig jene waren, die von Jensen et al. als stärker verzerrt kritisiert wurden (16).

Renoux et al. zeigten in ihrer aktuellen Fall-Kontroll-Studie, dass das Risiko einer Hirnblutung bei Einnahme eines SSRI höher ist als bei Einnahme eines TZA (8). Hierfür wurden Daten der United Kingdom's Clinical Practice Research Datalink (CPRD) verwendet. In die Kohorte wurden 1.363.990 Patienten mit Neuverschreibung eines AD integriert. Von diesen erhielten 56,7 % SSRI, 39,2 % TZA und 4,1 % andere AD. Patienten mit einer Hirnblutung in der Anamnese wurden nicht in die Kohorte aufgenommen. Innerhalb der Kohorte wurden sämtliche Patienten mit Diagnose einer Hirnblutung erfasst. Jedem dieser Fälle wurden, entsprechend dem durch den Fall definierten Risikoprofil für Geschlecht, Alter, Kalenderjahr des Kohorteneintritts und Dauer des Follow-ups, 30 Kontrollindividuen aus der Kohorte, die keine Hirnblutung hatten, zugeordnet.

Von den Patienten, die eine Hirnblutung erlitten (0,2 % der Kohorte), nahmen zum Indexzeitpunkt 19,4 % ein SSRI. In der Kontrollgruppe waren es 16 %. Weitere 12 % der Patienten mit Hirnblutung nahmen zum Indexzeitpunkt ein TZA, in der dazugehörigen Kontrollgruppe waren es 11,6 %. Verglichen mit TZA zeigte sich also unter SSRI-Medikation ein erhöhtes Hirnblutungsrisiko mit einer absoluten adjustierten Differenz von 6,7 pro 100.000 Personen pro Jahr beziehungsweise einer adjustierten Rate-Ratio von 1,17 (95 % CI 1,02–1,35). Das Hirnblutungsrisiko war am höchsten innerhalb der ersten 30 Einnahmetage. Mit steigender 5HT-Transporter-inhibition zeigte sich ein stärkeres Blutungsrisiko. Auch die gleichzeitige Einnahme von oralen Gerinnungshemmern war erwartungsgemäß mit einer höheren Hirnblutungsrate verbunden (verdreifacht), welche jedoch keine statistische Signifikanz erreichte. Das Risiko einer Hirnblutung unter SSRI verglichen mit dem Hirnblutungsrisiko ohne AD zeigte sich ebenfalls erhöht (RR 1,35; 95 % CI 1,22–1,50) (8).

- 7 Dall M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Lassen AT et al.: An association between selective serotonin reuptake inhibitor use and serious upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1314-1321.
- 8 Renoux C, Vahey S, Dell'Aniello S et al.: Association of selective serotonin reuptake inhibitors with the risk for spontaneous intracranial hemorrhage. *JAMA Neurology* 2017; 74: 173-180.
- 9 Halperin D, Reber G: Influence of antidepressants on hemostasis. *Dialogues Clin Neurosci* 2007; 9: 47-59.
- 10 Bakish D, Cavazzoni P, Chudzik J et al.: Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet serotonin parameters in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 184-190.
- 11 Serebruany VL. Selective serotonin reuptake inhibitors and increased bleeding risk: are we missing something? *Am J Med* 2006; 119: 113-116.
- 12 Turner MS, May DB, Arthur RR et al. Clinical impact of selective serotonin reuptake inhibitors therapy with bleeding risks. *J Intern Med* 2007; 261: 205-213.
- 13 Skop BP, Brown TM. Potential vascular and bleeding complications of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychosomatics* 1996; 37: 12-16.
- 14 Galan AM, Lopez-Vilchez I, Diaz-Ricart M et al.: Serotonergic mechanisms enhance platelet-mediated thrombogenicity. *Thromb Haemost* 2009; 102: 511-519.
- 15 Douros A, Ades M, Renoux C: Risk of intracranial hemorrhage associated with the use of antidepressants inhibiting serotonin reuptake: a systematic review. *CNS Drugs* 2018; 32: 321-334.
- 16 Jensen MP, Ziff OJ, Banerjee G et al.: The impact of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of intracranial haemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Eur Stroke J* 2019; 4: 144-152.

Schäfer et al. verglichen in ihrer kürzlich publizierten Fall-Kontroll-Studie das intrakranielle Blutungsrisiko unter der Medikation mit verschiedenen AD (aber nicht mit keiner AD-Einnahme) (17). Im Gegensatz zur Studie von Renoux et al. lag das Einschlussalter bei über 65 Jahren. Die Studie basiert auf Daten der German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD). Aus einer Kohorte von 714.444 Patienten mit Verschreibung von mindestens einem AD wurden Patienten mit Hirnblutung identifiziert und entsprechenden Kontrollindividuen ohne Hirnblutung zugeordnet. Im Folgenden wurde die Hirnblutungsrate unter dem TZA Amitriptylin mit der unter SSRI (adjustierte Odds Ratio (OR) 1,39; 95 % CI 1,22–1,58), SNRI (OR 1,69; 95 % CI 1,35–2,11), Mirtazapin (OR 1,44; 95 % CI 1,22–1,69) und MAO-Hemmern (OR 0,55; 95 % CI 0,28–1,05) verglichen. Es zeigte sich somit unter SSRI, SNRI und Mirtazapin eine erhöhte Blutungsneigung im Vergleich zu Amitriptylin, unter MAO-Hemmern (und auch Trimipramin) eine geringere.

## Diskussion

Mit den beiden neuen systematischen Übersichtsarbeiten scheint erstmals wissenschaftlich gesichert, dass AD nicht nur zu einer Erhöhung des Risikos für gastrointestinale, sondern auch für intrakranielle Blutungen führen. Zugleich ist zu beachten, dass sowohl absolutes Risiko als auch relative Risikoerhöhung gering, die Datenlage heterogen und die Datenqualität unbefriedigend sind.

Beide Fall-Kontroll-Studien weisen ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko unter SSRI verglichen mit TZA nach. Trotz eingeschränkter statistischer Aussagekraft durch vergleichsweise geringe Verordnungszahlen einiger Medikamente ist zu erkennen, dass das Blutungsrisiko innerhalb der Substanzgruppen unterschiedlich ist. Das geringere Blutungsrisiko unter TZA ist möglicherweise durch zahlenmäßig überwiegende Verordnung von Amitriptylin, der negative Effekt der SSRI eventuell durch Überwiegen der Verordnung von Citalopram und Escitalopram bedingt. Nur für diese beiden SSRI fand sich bei Analyse auf Wirkstoffebene eine im Vergleich zu Amitriptylin erhöhte Blutungsneigung (17). Ob Amitriptylin tatsächlich, wie durch Schäfer et. al. angeführt, keinen Einfluss auf die Blutungsneigung hat, ist kritisch zu hinterfragen. Möglicherweise ist das Blutungsrisiko lediglich relativ niedriger als unter anderen AD.

Noch aussagekräftiger als die Fall-Kontroll-Studien wäre eine randomisierte, kontrollierte Studie. Angesichts der Tatsache, dass es sich bei Hirnblutungen um eine extrem seltene Nebenwirkung handelt, wäre jedoch eine sehr große Stichprobe und eine lange Beobachtungszeit vonnöten, was aus finanziellen, organisatorischen und ethischen Gründen schwer durchführbar scheint.

17 Schäfer W, Princk C, Kollhorst B et al.: Antidepressants and the risk of hemorrhagic stroke in the elderly: a nested case-control study. *Drug Saf* 2019; 42: 1081-1089.

## Fazit für die Praxis

- Hirnblutungen sind extrem seltene, jedoch schwerwiegende Nebenwirkungen von AD, die die Wiederaufnahme von Serotonin hemmen.
- Das Risiko einer Hirnblutung unter MAO-Hemmern und TZA ist geringer als unter anderen AD, allerdings sollte eine Verschreibung von TZA bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko aufgrund des kardialen Nebenwirkungsprofils ebenfalls zurückhaltend erfolgen.

- Die gleichzeitige Einnahme von Gerinnungshemmern scheint das Risiko einer Hirnblutung unter diesen AD deutlich zu erhöhen.
- Bei Patienten mit erhöhtem Hirnblutungsrisiko (zum Beispiel intrakranielle Blutung in der Anamnese, orale Antikoagulation oder bekannte hämorrhagische Diathese) sollte besonders kritisch abgewogen werden, ob eine Medikation mittels SSRI erforderlich ist. Der Patient sollte in jedem Fall über die erhöhte Blutungsneigung aufgeklärt und diese in den Prozess der Entscheidungsfindung integriert werden.

#### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

Johanna Dirkwinkel, Berlin  
Prof. Dr. med. Tom Bschor, Berlin  
psychiatrie@schlosspark-klinik.de

Dieser Artikel wurde am 6. Juli 2020 vorab online veröffentlicht.

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

## Romosozumab (Evenity®) ▼<sup>1</sup>

### Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Romosozumab (Evenity®) ist für die Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko zugelassen. Romosozumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG2). Romosozumab hemmt Sklerostin, einen Botenstoff der Osteozyten, der als negativer Regulator der Knochenbildung fungiert. Dadurch wird aufgrund der Aktivierung von Saumzellen (Cellulae vestientes osseorum), der gesteigerten Knochenmatrixproduktion durch Osteoblasten und Rekrutierung von Osteoprogenitorzellen der Knochenaufbau gestärkt. Zusätzlich führt Romosozumab zu Veränderungen bei der Expression von Osteoklastenmediatoren und hemmt dadurch den Knochenabbau. Der duale Wirkmechanismus – verstärkter Knochenaufbau und gehemmter Knochenabbau – soll zu einem raschen Anstieg der trabekulären und kortikalen Knochenmasse sowie zu einer Verbesserung der Knochenstruktur und der Festigkeit führen.

### Markteinführung und frühe Nutzenbewertung

Romosozumab (Evenity®) ist seit dem 15. März 2020 in dieser Indikation auf dem deutschen Markt verfügbar.

### Bewertung

Romosozumab ist nach Teriparatid der zweite osteoanabole Wirkstoff zur Behandlung der **postmenopausalen manifesten Osteoporose bei deutlich erhöhtem Frakturrisiko**. Die osteoanabole Wirkung hält allerdings nur einige Monate an. Eine einjährige Behandlung mit Romosozumab senkte in den beiden Zulassungsstudien das **Risiko neuer radiologischer Wirbelkörperfrakturen** nach 12 und 24 Monaten im Vergleich zu Placebo (FRAME: 0,5 % vs. 1,8 % über 12 Monate und 0,7 % vs. 2,5 % über 24 Monate) und im Vergleich zu Alendronsäure (ARCH: 3,2 % vs. 5,0 % über 12 Monate und 4,1 % vs. 8,0 % über 24 Monate). In der Studie ARCH reduzierte Romosozumab auch das Risiko **klinischer Frakturen** (vertebrale und nicht vertebrale) im Vergleich zu Alendronsäure nach 12 Monaten (3,9 % vs. 5,4 %) und im Vergleich zu Alendronsäure nach 33 Monaten (9,7 % vs. 13,0 %). Die Wirkung auf **nicht vertebrale Frakturen und Hüftfrakturen** erreichte in den Studien **keine statistische Signifikanz** bis Monat 24. In der ARCH-Studie war Romo-

<sup>1</sup> Dieses Arzneimittel unterliegt einer [zusätzlichen Überwachung](#). Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

sozumab nach 33 Monaten Alendronsäure statistisch signifikant überlegen bezüglich der Reduktion des Risikos für nicht vertebrale Frakturen (10,6 % vs. 8,7 %) und Hüftfrakturen (3,2 % vs. 2,0 %). Die sequenzielle Therapie mit Romosozumab und anschließend Alendronsäure oral erscheint daher sowohl bei vertebrealen als auch bei nicht vertebrealen Frakturen im Vergleich zu der derzeitigen Standardbehandlung mit Alendronsäure in dieser Patientenpopulation besser wirksam. Für einen direkten Vergleich von Romosozumab mit anderen antiresorptiven Arzneimitteln wie Zolendronsäure und Denosumab liegen keine Daten vor. Zudem gibt es Beobachtungen, die eine Anwendung von Romosozumab bei **TNF- $\alpha$ -vermittelten Erkrankungen** (z. B. rheumatoide Arthritis, M. Crohn) oder bei immunkompromitierten Patienten (z. B. nach Transplantationen, mit Glukokortikoid-Dauertherapie) ohne vorliegende weitere Studien ungünstig erscheinen lassen.<sup>2</sup>

In der Zulassungsstudie ARCH zeigte sich zudem **ein Anstieg kardiovaskulärer Ereignisse**: Im ersten Jahr erlitten 2,5 % der Patientinnen unter Romosozumab ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis (Herzinfarkt, Schlaganfall) vs. 1,9 % unter Alendronsäure. Diese Imbalance zeigte sich auch in der offenen Verlängerungsphase bis Monat 24, aber nicht in der FRAME-Studie. Um diesem Risiko Rechnung zu tragen, wurde die Indikation von Romosozumab **auf Frauen ohne Herzinfarkte und Schlaganfälle in der Anamnese eingeschränkt**.

Romosozumab ist daher als **Ausweichbehandlung** bei postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko und ohne kardio- oder zerebrovaskuläre Risiken zu sehen, **nicht aber bei renaler Osteopathie, nierentransplantierten oder dialysepflichtigen Patienten**, sowie TNF- $\alpha$ -vermittelten Erkrankungen oder immunkompromitierten Patienten. Zum Erhalt einer günstigen Wirkung auf die Knochenmasse ist nach Beendigung einer Romosozumab-Therapie eine **Nachbehandlung mit einem Bisphosphonat** zweckmäßig, da ebenfalls wie auch bei z. B. Teriparatid oder Denosumab innerhalb von Monaten mit einem Abfall der Wirkung dieses Antikörpers auf die Knochendichte nach Pausieren der monatlichen Romosozumab-Gabe zu rechnen ist.

<sup>2</sup> Kasperk HC: Zweckmäßige Diagnostik und medikamentöse Therapie der Osteoporose. AVP 2020; (47): 26-37.

## Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Für die Zulassung von Romosozumab reichte der pharmazeutische Unternehmer drei multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studien ein: zwei Studien an postmenopausalen Frauen (FRAME und ARCH) und eine Studie an Männern mit Osteoporose (BRIDGE). Zudem wurde eine unterstützende, offene Studie (STRUCTURE) eingereicht, die Romosozumab mit Teriparatid bei postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose verglich, die von einer oralen Bisphosphonattherapie auf Romosozumab umgestellt wurden (Tabelle 1).

Die Studien FRAME und ARCH bestanden aus einer 12-monatigen Behandlungsphase und einer daran anschließenden, offenen, 24-monatigen Verlängerungsphase, in der die Patienten entweder mit Denosumab oder Alendronsäure behandelt wurden. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Inzidenz neuer vertebraler Frakturen bis einschließlich Monat 12 bzw. 24. Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. erhoben: klinische Frakturen (alle symptomatischen Frakturen, einschließlich nicht vertebraler und schmerzhafter vertebraler Frakturen); nicht vertebrale Frakturen; Hüftfrakturen; typische osteoporosebedingte

Frakturen (major osteoporotic fractures, MOF; Frakturen von Hüfte, Unterarm und Humerus sowie klinische vertebrale Frakturen).

Die STRUCTURE-Studie schloss 415 Frauen ein (Tabelle 1). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die prozentuale Änderung der Knochendichte der Gesamthüfte im Monat 12 gegenüber Baseline. Als sekundäre Endpunkte wurde erhoben u. a. die prozentuale Änderung der Knochendichte des proximalen Oberschenkelknochens und der Lendenwirbelsäule im Monat 12 gegenüber Baseline.

**Tabelle 1: Zulassungsstudien zu Romosozumab: Studiendesign**

Studie	FRAME	ARCH	STRUCTURE
<b>Population</b>	Postmenopausale Frauen (≥ 55 bis ≤ 90 Jahre alt) mit: – BMD-T-Score ≤ –2,50 <sup>a</sup> – mindestens zwei vertebrale Frakturen und einer Fraktur der Hüfte	Postmenopausale Frauen (≥ 55 bis ≤ 90 Jahre alt) mit: – BMD-T-Score ≤ –2,50 <sup>a</sup> <u>und entweder</u> mindestens einer moderaten oder schweren vertebrale Fraktur <u>oder</u> mindestens zwei milden vertebrale Frakturen <u>oder</u> – BMD-T-Score ≤ –2,00 <sup>a</sup> <u>und entweder</u> mindestens zwei moderaten oder schweren vertebrale Frakturen <u>oder</u> einer Fraktur des proximalen Oberschenkelknochens <sup>b</sup>	Postmenopausale Frauen (≥ 55 bis ≤ 90 Jahre alt), die seit mindestens 3 Jahren mit einem oralen Bisphosphonat und seit mindestens einem Jahr mit oraler Alendronsäure behandelt wurden
<b>Vergleich</b>	12 Monate: ROM vs. Placebo 24 Monate: ROM/DNS vs. Placebo/DNS	12 Monate: ROM vs. ALN 24 Monate: ROM/ALN vs. ALN/ALN	12 Monate: ROM vs. TER
<b>Patienten-anzahl</b>	ROM: 3589 Placebo: 3591	ROM: 2046 ALN: 2047	ROM: 206 TER: 209

<sup>a</sup> an Gesamthüfte oder Oberschenkelhals.

<sup>b</sup> Aufgetreten innerhalb von 3 bis 24 Monaten vor der Randomisierung.

ALN: Alendronsäure, 70 mg oral einmal pro Woche; BMD-T-Score: T-Score der Knochenmineraldichte (bone mineral density); DNS: Denosumab, 60 mg s.c. alle 6 Monate; ROM: Romosozumab, 210 mg s.c. einmal monatlich; TER: Teriparatid, 20 µg s.c. einmal täglich.

Die Ergebnisse zu den primären Wirksamkeitsendpunkten und zu ausgewählten sekundären Endpunkten zu Monat 12 und 24 sind für die Studien ARCH und FRAME in den Tabellen 2 und 3 und für die Studie STRUCTURE in Tabelle 4 dargestellt. In der ARCH-Studie wurde auch eine Primäranalyse durchgeführt, sobald alle Frauen den Besuchstermin in Monat 24 abgeschlossen hatten und bei mindestens 330 Frauen klinische Frakturereignisse bestätigt wurden, die nach einer medianen Beobachtungszeit von etwa 33 Monaten in der Studie auftraten.

Eine einjährige Behandlung mit Romosozumab senkte in den beiden Zulassungsstudien das Risiko neuer radiologischer Wirbelkörperfrakturen nach 12 und 24 Monaten im Vergleich zu Placebo (FRAME: 0,5 % vs. 1,8 % über 12 Monate und 0,7 % vs. 2,5 % über 24 Monate) und im Vergleich zu Alendronsäure (ARCH: 3,2 % vs. 5,0 % über 12 Monate und 4,1 % vs. 8,0 % über 24 Monate).

Informationen zur zweckmäßigen Diagnostik und medikamentösen Therapie der Osteoporose finden Sie unter:  
<https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/vorab/20200213-Osteoporose.pdf>



Tabelle 2: Zulassungsstudie ARCH: Ergebnisse

Behandlungsarm Endpunkte	Patientinnen mit Fraktur/alle Patienten (Anteil in %)		ROM vs. ALN Absolute Risikoreduktion (95 % CI)	ROM vs. ALN Relative Risikoreduktion (95 % CI)
	ALN/ALN	ROM/ALN		
<b>Neue vertebrale Frakturen</b>				
Monat 12	85/1703 (5,0)	55/1696 (3,2)	1,8 (0,5–3,2)	36 (11–54)
Monat 24	147/1834 (8,0)	74/1825 (4,1)	4,0 (2,5–5,6)	50 (34–62)
<b>Klinische Frakturen<sup>a</sup></b>				
Monat 12	110/2047 (5,4)	79/2046 (3,2)	1,8 (0,5–3,1)	28 (4–46)
Monat 24	197/2047 (9,6)	146/2046 (7,1)	2,7 (0,8–4,5)	26 (9–41)
Primäranalyse <sup>b</sup>	266/2047 (13,0)	198/2046 (9,7)	n. a.	27 (12–39)
<b>Nicht vertebrale Frakturen</b>				
Monat 12	95/2047 (4,6)	70/2046 (3,4)	1,4 (0,1–2,6)	26 (–1; 46)
Monat 24	159/2047 (7,8)	129/2046 (6,3)	1,6 (–0,1; 3,3)	19 (–2; 36)
Primäranalyse <sup>b</sup>	217/2047 (10,6)	178/2046 (8,7)	n. a.	19 (1–34)
<b>Hüftfrakturen</b>				
Monat 12	22/2047 (1,1)	14/2046 (0,7)	0,3 (–0,3; 0,9)	36 (–26; 67)
Monat 24	43/2047 (2,1)	31/2046 (1,5)	0,6 (–0,2; 1,4)	28 (–15; 54)
Primäranalyse <sup>b</sup>	66/2047 (3,2)	41/2046 (2,0)	n. a.	38 (8–58)
<b>Typische osteoporosebedingte Frakturen (MOF)<sup>c</sup></b>				
Monat 12	85/2047 (4,2)	61/2046 (3,0)	1,8 (0,5–3,1)	28 (–1; 48)
Monat 24	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Primäranalyse <sup>b</sup>	209/2047 (10,2)	146/2046 (7,1)	n. a.	32 (16–45)
<b>Multiple neue oder verschlechterte vertebrale Frakturen</b>				
Monat 12	21/1703 (1,2)	20/1696 (1,2)	0,09 (–0,6; 0,8)	7 (–70; 50)
Monat 24	46/1834 (2,5)	24/1825 (1,3)	1,21 (0,3–2,1)	48 (15–68)

<sup>a</sup> Klinische Frakturen umfassen alle symptomatischen Frakturen, einschließlich nicht vertebraler und schmerzhafter vertebraler Frakturen.

<sup>b</sup> Primäranalyse nach einer medianen Beobachtungszeit von ca. 33 Monaten; Daten nicht im EPAR dargestellt, aber in der Fachinformation zu Evenity®, Stand: Dezember 2019.

<sup>c</sup> Typische osteoporosebedingte Frakturen schließen Frakturen von Hüfte, Unterarm und Humerus sowie klinische vertebrale Frakturen ein; Daten nicht im EPAR dargestellt, aber in der Fachinformation zu Evenity®, Stand: Dezember 2019.

ALN: Alendronsäure, 70 mg oral einmal pro Woche; CI: Konfidenzintervall; MOF: major osteoporotic fractures; n. a.: nicht angegeben; ROM: Romosozumab, 210 mg s.c. einmal monatlich.

In der ARCH-Studie reduzierte Romosozumab auch das Risiko klinischer Frakturen (vertebrale und nicht vertebrale) im Vergleich zu Alendronsäure nach 12 Monaten (3,9 % vs. 5,4 %) und im Vergleich zu Alendronsäure nach 33 Monaten (9,7 % vs. 13,0 %). Die Wirkung auf nicht vertebrale Frakturen und Hüftfrakturen (sekundäre Endpunkte) erreichte in den Studien keine statistische Signifikanz bis Monat 24. In der ARCH-Studie war Romosozumab zum Zeitpunkt der primären Analyse nach 33 Monaten Alendronsäure statistisch signifikant überlegen bezüglich der Reduktion des Risikos für nicht vertebrale Frakturen (10,6 % vs. 8,7 %) und Hüftfrakturen (3,2 % vs. 2,0 %).

Die sequenzielle Therapie mit Romosozumab und anschließend Alendronsäure oral scheint daher sowohl bei vertebralen als auch bei nicht vertebralen Frakturen einen höheren Effekt im Vergleich zu der derzeitigen Standardbehandlung zu erzielen. Für einen direkten Vergleich von Romosozumab mit anderen antiresorptiven Arzneimitteln wie Zolendronsäure und Denosumab liegen keine Daten vor.

In der Zulassungsstudie ARCH zeigte sich aber auch ein Anstieg kardiovaskulärer Ereignisse: Im ersten Jahr erlitten 2,5 % der Patientinnen unter Romosozumab ein schwerwie-

Tabelle 3: Zulassungsstudie FRAME: Ergebnisse

Behandlungsarm Endpunkte	Patientinnen mit Fraktur/alle Patienten (Anteil in %)		ROM vs. Placebo (Monat 12) bzw. ROM/DNS vs. Placebo/DNS (Monat 24) Absolute Risikoreduktion (95 % CI)	ROM vs. Placebo (Monat 12) bzw. ROM/DNS vs. Placebo/DNS (Monat 24) Relative Risikoreduktion (95 % CI)
	Monat 12: Placebo Monat 24: Placebo/DNS	Monat 12: ROM Monat 24: ROM/DNS		
<b>Neue vertebrale Frakturen</b>				
Monat 12	59/3322 (1,8)	16/3321 (0,5)	1,3 (0,8–1,8)	73 (53–84)
Monat 24	84/3327 (2,5)	21/3325 (0,6)	1,9 (1,3–2,5)	74 (60–84)
<b>Klinische Frakturen<sup>a</sup></b>				
Monat 12	90/3591 (2,5)	58/3589 (1,6)	1,2 (0,4–1,9)	36 (11–54)
Monat 24	147/3591 (4,1)	99/3589 (2,8)	1,4 (0,5–2,4)	33 (13–48)
<b>Nicht vertebrale Frakturen</b>				
Monat 12	75/3591 (2,1)	56/3589 (1,6)	0,8 (0,1–1,4)	25 (–5; 47)
Monat 24	129/3591 (3,6)	96/3589 (2,7)	1,0 (0,2–1,9)	25 (3–43)
<b>Hüftfrakturen</b>				
Monat 12	13/3591 (0,4)	7/3589 (0,2)	0,3 (0,0–0,6)	46 (–35; 78)
Monat 24	22/3591 (0,6)	11/3589 (0,3)	0,4 (0,0–0,7)	50 (–4; 76)
<b>Typische osteoporosebedingte Frakturen (MOF)<sup>b</sup></b>				
Monat 12	63/3591 (1,8)	38/3589 (1,1)	0,9 (0,3–1,5)	40 (10–60)
Monat 24	110/3591 (3,1)	68/3589 (1,9)	1,2 (0,5–2,0)	38 (16–54)
<b>Multiple neue oder verschlechterte vertebrale Frakturen</b>				
Monat 12	9/3322 (0,3)	1/3321 (< 0,1)	0,2 (0,1–0,4)	89 (13–99)
Monat 24	17/3327 (0,5)	1/3325 (< 0,1)	0,5 (0,2–0,7)	94 (56–99)

<sup>a</sup> Klinische Frakturen umfassen alle symptomatischen Frakturen, einschließlich nicht vertebraler und schmerzhafter vertebraler Frakturen.  
<sup>b</sup> Typische osteoporosebedingte Frakturen schließen Frakturen von Hüfte, Unterarm und Humerus sowie klinische vertebrale Frakturen ein.  
CI: Konfidenzintervall; DNS: Denosumab, 60 mg s.c. alle 6 Monate; MOF: major osteoporotic fractures; ROM: Romosozumab, 210 mg s.c. einmal monatlich.

Tabelle 4: Unterstützende Studie STRUCTURE: Ergebnisse zu Monat 12

Endpunkte Mediane Änderung zur Baseline <sup>a</sup> nach DXA (95 % CI)	ROM (N = 206)	TER (N = 209)	Behandlungsunter-schied ROM vs. TER (95 % CI); p-Wert
BMD Gesamthüfte	2,6 (–1,0; –0,2)	–0,6 (2,2–3,0)	3,2 (2,7–3,8); p < 0,0001
BMD Oberschenkelhals	3,2 (2,6–3,8)	–0,2 (–0,8; 0,4)	3,4 (2,6–4,2); p < 0,0001
BMD LWS	9,8 (9,0–10,5)	5,4 (4,7–6,1)	4,4 (3,4–5,4); p < 0,0001

<sup>a</sup> Kleinste-Quadrate-Methode (Least Squares Method).  
ALN: Alendronsäure, 70 mg oral einmal pro Woche; BMD: Knochenmineraldichte (bone mineral density); CI: Konfidenzintervall; DNS: Denosumab, 60 mg s.c. alle 6 Monate;  
DXA: Dual-Energy X-ray Absorptiometry; LWS: Lendenwirbelsäule; N: Anzahl der Patienten, die für die Primäranalyse berücksichtigt wurden; ROM: Romosozumab, 210 mg  
s.c. einmal monatlich; TER: Teriparatid, 20 µg s.c. einmal täglich.

gendes kardiovaskuläres Ereignis (Herzinfarkt, Schlaganfall) vs. 1,9 % unter Alendronsäure. Schwere kardiale Komplikationen (major adverse cardiac event, MACE) traten bei 2,6 % der Patienten unter Romosozumab bzw. 1,6 % der Patienten unter Alendronsäure auf (HR 1,7; 95 % Konfidenzintervall [CI] 1,1–2,6). Diese Imbalance zeigte sich auch in der offenen Verlängerungsphase bis Monat 24, aber nicht in der FRAME-Studie (HR 1,1; 95 % CI 0,7–1,7).

Mögliche Erklärungen zum Pathomechanismus der beobachteten kardiovaskulären Ereignisse gehen von einer Schutzfunktion von Sklerostin in den Blutgefäßen aus, oder aber auch von einer gefäßprotektiven Wirkung von Alendronsäure, die zu einem scheinbaren Anstieg kardiovaskulärer Ereignisse geführt haben könnte. Um diesem Risiko Rechnung zu tragen, wurde die Indikation von Romosozumab auf Frauen ohne Herzinfarkte und Schlaganfälle in der Anamnese eingeschränkt, weil die EMA davon ausgeht, dass dadurch das Risiko kardiovaskulärer Nebenwirkungen verringert ist.

### Ausgewählte Nebenwirkungen

Unter Romosozumab treten sehr häufig Nasopharyngitis (13,6 %) und Arthralgie (12,4 %) auf. Häufige Nebenwirkungen sind Überempfindlichkeitsreaktionen, Sinusitis, Kopfschmerzen, Nackenschmerzen, Muskelkrämpfe und Reaktionen an der Injektionsstelle (v. a. Schmerzen und Erytheme). Hypokalzämie, Urtikaria und Katarakt wurden gelegentlich berichtet.

### Ausgewählte Warnhinweise/Kontraindikationen/Interaktionen

- Die empfohlene Dosis beträgt einmal monatlich 210 mg Romosozumab (als zwei subkutane Injektionen von je 105 mg) über einen Zeitraum von 12 Monaten. Die Injektion erfolgt in Bauch, Oberschenkel oder Oberarm, die zweite Injektion sollte unmittelbar nach der ersten erfolgen, jedoch an einer anderen Injektionsstelle.
- Die Patienten sollten vor und während der Behandlung ausreichend Kalzium und Vitamin D einnehmen.
- Romosozumab ist kontraindiziert bei Patienten mit Hypokalzämie. Vor Beginn der Therapie mit Romosozumab sollte der Kalziumspiegel bestimmt und eine Hypokalzämie behandelt werden. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hypokalzämie wie z. B. Muskelkrämpfe und/oder -spasmen, Parästhesie der Extremitäten, Gesichtszuckungen, Krampfanfälle und neuropsychiatrische Symptome überwacht werden.
- Nach Abschluss der Therapie mit Romosozumab ist die Umstellung auf eine antiresorptive Therapie angebracht, um den mit Romosozumab erzielten Nutzen über 12 Monate hinaus zu erhalten.
- Bei älteren Patienten und bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR = 15 bis 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oder bei Dialysepatienten sollte der Kalziumspiegel im Serum überwacht werden, da sie stärker gefährdet sind, eine Hypokalzämie zu entwickeln.
- In den Studien wurde unter Romosozumab im Vergleich zu Kontrollen ein Anstieg in der Häufigkeit von schweren kardiovaskulären Ereignissen (Myokardinfarkt und Schlaganfall) beobachtet. Romosozumab ist daher bei Patienten mit einem vorausgegangenen Myokardinfarkt oder Schlaganfall kontraindiziert.
- Bei der Entscheidung für den Einsatz von Romosozumab sollte das individuelle Frakturrisiko in den nächsten 12 Monaten sowie das individuelle kardiovaskuläre Risiko einbezogen werden unter Berücksichtigung folgender Risikofaktoren: bekannte kardiovaskuläre Erkrankung, Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen, schwere Nierenfunktionsstörung, Alter.

- In klinischen Studien traten unter Romosozumab klinisch relevante Überempfindlichkeitsreaktionen auf, wie z. B. Angioödem, Erythema multiforme und Urtikaria. Wenn eine anaphylaktische oder andere klinisch relevante allergische Reaktion auftritt, muss eine geeignete Therapie eingeleitet und die Anwendung von Romosozumab eingestellt werden.
- Unter Romosozumab können Osteonekrosen des Kiefers auftreten. Risikofaktoren für die Entstehung einer Osteonekrose des Kiefers sollten berücksichtigt werden. Alle Patienten sollten zu guter Mundhygiene und routinemäßigen zahnärztlichen Untersuchungen angehalten werden und während der Behandlung mit Romosozumab sofort alle oralen Symptome wie Zahnmobilität, Schmerzen oder Schwellungen oder nicht heilende oder sezernierende Wunden melden.

### Schulungsmaterial

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

Schulungsmaterial zu Romosozumab:  
[https://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit/schulungsmaterial/schulungsmaterial-node.html?cms\\_gtp=11236256\\_list%253D3](https://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit/schulungsmaterial/schulungsmaterial-node.html?cms_gtp=11236256_list%253D3)

### Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis <sup>1</sup>	Kosten pro Jahr <sup>2,3</sup>
105 mg Injektionslösung im Fertigpen	210 mg einmal monatlich	11.444,04 €

Stand Lauer-Taxe: 15.04.2020.

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import;

<sup>3</sup>Anwendung auf maximal 12 Monate eingeschränkt.

### Weiterführende Informationen

Das IQWiG wurde am 15.03.2020 mit der Bewertung des Zusatznutzens beauftragt, über den der [G-BA](#) entscheiden wird. Sollte sich die [AkdÄ](#) mit einer Stellungnahme äußern, wird diese auf der [AkdÄ-Website](#) veröffentlicht.

### Quelle

[Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht \(EPAR\) Evenity®](#), erschienen am 24. Februar 2020. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am 15. April 2020 vorab online veröffentlicht.

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

## Naldemedin (Rizmoic®) ▼<sup>1</sup>

### Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Rizmoic® (Naldemedin) ist zur Behandlung von opioidinduzierter Obstipation (OIC, opioid-induced constipation) bei Erwachsenen zugelassen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden. Naldemedin ist ein Naltrexon-Derivat, das chemisch so verändert wurde, dass es die Blut-Hirn-Schranke nicht überqueren kann. Zudem ist Naldemedin ein Substrat des P-Glykoprotein (P-gp)-Effluxtransporters, der möglicherweise ebenfalls dazu beiträgt, dass Naldemedin nicht in das ZNS eindringt. Naldemedin antagonisiert die Opioid-Bindung an den  $\mu$ -,  $\delta$ - und  $\kappa$ -Opioidrezeptoren im Gastrointestinaltrakt und vermindert dadurch die obstipierenden Wirkungen von Opioiden ohne die ZNS-vermittelten Opioideffekte aufzuheben. Der pharmazeutische Unternehmer gab bei der Zulassung an, dass Naldemedin aufgrund seiner langsamen Assoziations- und Dissoziationskinetik am  $\mu$ -Opioidrezeptor vermutlich als nicht kompetitiver Antagonist wirkt, sodass die antagonistische Wirkung auch bei höheren Opioidkonzentrationen aufrechterhalten bleibt. Diese Annahme basierte auf Ergebnissen präklinischer Studien. Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA beschrieb im European Public Assessment Report Naldemedin aber eher als kompetitiven Antagonisten, sodass ein sogenannter Ceiling-Effekt nicht ausgeschlossen werden kann.

### Markteinführung

Rizmoic® (Naldemedin) ist seit dem 15. Mai 2020 in dieser Indikation auf dem deutschen Markt.

### Bewertung

Naldemedin erhöhte bei Patienten mit nicht krebsbedingten Schmerzen und opioidinduzierter Obstipation die **Häufigkeit spontaner Stuhlgänge (SBM)** um 1,4 pro Woche und die **Häufigkeit vollständiger spontaner Darmentleerungen (CSBM)** um 1,1 pro Woche im Vergleich zu Placebo. Zudem wurde mit Naldemedin eine 75-prozentige Steigerung der Häufigkeit von SBM ohne Pressen pro Woche im Vergleich zu Placebo erreicht. Der Effekt von Naldemedin war bei Patienten mit Opioidbehandlung aufgrund von krebsbedingten chronischen Schmerzen stärker ausgeprägt. 71 % dieser Patienten

<sup>1</sup> Dieses Arzneimittel unterliegt einer [zusätzlichen Überwachung](#). Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

erreichten bereits nach zwei Wochen ein positives Ansprechen mit  $\geq 3$  SBM pro Woche und einem Anstieg gegenüber dem Ausgangswert von mindestens einem SBM pro Woche. Die Häufigkeit der SBM und CSBM wurde statistisch signifikant um 3,6 bzw. 2,1 pro Woche im Vergleich zu Placebo erhöht.

Weder die von den Patienten berichtete Symptomatik (PAC-SYM) noch die Lebensqualität (PAC-QOL) wurde durch Naldemedin im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant bzw. klinisch relevant verbessert. Ob Naldemedin eine bessere Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zu konventionellen Laxanzien (und ihren Kombinationen), **anderen peripher wirkenden  $\mu$ -Opioidrezeptor-Antagonisten** (PAMORA, Naloxegol und Methyl-naltrexon) oder andere Arzneimittel gegen Obstipation (Linaclotid, Prucaloprid) aufweist, ist nicht zu beurteilen, weil die Studien **nur im Vergleich zu Placebo** durchgeführt wurden.

Naldemedin zeigte in den Studien eine gute Verträglichkeit mit Nebenwirkungen wie z. B. **Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen** sowie **Opioidzugssyndrom**. Bei den Patienten, die Methadon erhielten (4,2 % im Naldemedin-Arm; 4,7 % im Placebo-Arm), traten im Vergleich zu den Untergruppen mit anderen Opioiden deutlich häufiger Nebenwirkungen wie Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen auf. Die Sicherheit von Naldemedin ist bei **gleichzeitiger Behandlung mit Methadon** daher möglicherweise beeinträchtigt. Zudem ist die **Langzeitsicherheit von Naldemedin** derzeit nicht abschließend zu bewerten, da nur eine Studie über 52 Wochen durchgeführt wurde. Die Sicherheit von Naldemedin bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen, Kindern, Patienten im Alter  $\geq 75$  Jahre und solchen mit kardiovaskulären Risikofaktoren ist derzeit nicht beurteilbar, weil keine Daten dazu vorliegen.

Es ist unklar, ob Naldemedin bei Patienten wirkt, die sehr **hohe Dosen von Opioiden** ( $> 400$  mg Morphinäquivalenzdosen) erhalten. Bei Patienten, die mit dem  $\mu$ -Opioidrezeptor-Partialagonisten **Buprenorphin** behandelt werden, ist anzunehmen, dass die Wirksamkeit von Naldemedin verringert ist. Zudem ist unklar, ob die Wirksamkeit von Naldemedin über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten wird; derzeit liegen Daten zu maximal 52 Wochen vor.

Der **Stellenwert von Naldemedin** ist derzeit nicht beurteilbar, sodass Naldemedin nur bei Patienten mit opioidinduzierter Obstipation einzusetzen ist, **die bereits mit Laxanzien behandelt wurden** und diese nicht ausreichend wirken oder nicht vertragen werden.

### Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Die Zulassung von Naldemedin basierte auf den vier COMPOSE-Studien. Zwei multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studien mit Parallelgruppensign – COMPOSE-1 und COMPOSE-2 – bestanden aus einer zwei- bis vierwöchigen Screening-Phase, einer zwölfwöchigen Behandlungsphase und einer vierwöchigen Nachbeobachtung. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit **nicht krebsbedingten chronischen Schmerzen** unter Opioidtherapie, die an opioidinduzierter Verstopfung litten. Ein Beigebrauch von Laxanzien war nicht erlaubt. Eine Woche mit positivem Ansprechen war definiert durch mindestens drei spontane Stuhlgänge (Spontaneous Bowel Movements, SBM) und einen Anstieg gegenüber dem Ausgangswert von mindestens einem SBM pro Woche. Der primäre Endpunkt der Studien war operationalisiert als mindestens neun Wochen mit positivem Ansprechen in der zwölfwöchigen Behandlungsperiode

und drei Wochen mit positivem Ansprechen in den letzten vier Wochen der zwölfwöchigen Behandlungsperiode. Als sekundäre Endpunkte wurde u. a. die Veränderung der Häufigkeit der SBM pro Woche, der Anzahl vollständiger spontaner Darmentleerungen (Complete Spontaneous Bowel Movements, CSBM) pro Woche und der SBM ohne Pressen erhoben (Tabelle 1). Das Durchschnittsalter der Patienten in den Studien betrug 53,2 Jahre; 14,8 % waren 65 Jahre oder älter; 62,0 % waren Frauen und 80,2 % waren weiß. Die drei häufigsten Schmerzarten in COMPOSE-1 waren Rückenschmerzen (62,0 %), Nackenschmerzen (8,3 %) und Osteoarthritis (5,3 %). In COMPOSE-2 waren es Rückenschmerzen (53,6 %); Schmerz (10,2 %) und Arthralgie (7,8 %). Die durchschnittliche tägliche Morphinäquivalenzdosis des jeweiligen Opioids betrug zu Studienbeginn 132,42 mg in COMPOSE-1 und 120,93 mg in COMPOSE-2.

**Tabelle 1: Ergebnisse der Studien COMPOSE-1 und COMPOSE-2**

Studie	COMPOSE-1 (V9231)		COMPOSE-2 (V9232)	
	Naldemedin (N = 273)	Placebo (N = 272)	Naldemedin (N = 276)	Placebo (N = 274)
Positives Ansprechen nach 12 Wochen				
Anteil der Patienten	47,6 % (130/273)	34,6 % (94/272)	52,5 % (145/276)	33,6 % (92/274)
Behandlungsunterschied Naldemedin vs. Placebo (95 % CI)	13,0 % (4,8–21,3) p = 0,002		18,9 % (10,8–27,0) p < 0,0001	
Number needed to treat	7,7		5,3	
Veränderung der Häufigkeit von SBM pro Woche (LS-Mittelwert) im Vergleich zum Ausgangswert				
Ausgangswert	1,31	1,30	1,16	1,17
bis Woche 1	3,48	1,36	3,86	1,69
bis zu den letzten 2 Behandlungswochen	3,42	2,12	3,56	2,16
Behandlungsunterschied Naldemedin vs. Placebo (95 % CI)	1,30 (0,77–1,83) p < 0,0001		1,40 (0,92–1,88) p < 0,0001	
Veränderung der Häufigkeit von CSBM pro Woche (LS-Mittelwert) im Vergleich zum Ausgangswert				
Ausgangswert	0,40	0,38	0,35	0,40
bis zu den letzten 2 Behandlungswochen	2,58	1,57	2,77	1,62
Behandlungsunterschied Naldemedin vs. Placebo (95 % CI)	1,01 (0,54–1,48) p < 0,0001		1,15 (0,70–1,61) p < 0,0001	
Veränderung der Häufigkeit von SBM ohne Pressen pro Woche (LS-Mittelwert) im Vergleich zum Ausgangswert				
Ausgangswert	0,11	0,08	0,08	0,13
bis zu den letzten 2 Behandlungswochen	1,46	0,73	1,85	1,10
Behandlungsunterschied Naldemedin vs. Placebo (95 % CI)	0,73 (0,34–1,12) p = 0,0003		0,75 (0,30–1,19) p = 0,0011	
N: Anzahl randomisierter Patienten pro Arm; CI: Konfidenzintervall; CSBM: Complete Spontaneous Bowel Movements; LS-Mittelwert: Least-Squares-Mittelwert = Kleinste-Quadrate-Mittelwert; SBM: Spontaneous Bowel Movements.				

Die Wirksamkeit von Naldemedin wurde gepooled für beide Studien auch in zum Teil post hoc definierten Subgruppen untersucht, z. B. bei Patienten, die nicht auf Laxanzien ansprachen (Laxative Inadequate Responders(LIR)-Subgruppe bzw. Nicht-LIR-Subgruppe). Die Einstufung als LIR erfolgte auf der Grundlage von Informationen über die Begleitmedikationen vor Eintritt in die Studie und die Behandlung mit Laxanzien (Naldemedin: n = 317; Placebo: n = 312). Patienten, die innerhalb von 30 Tagen vor Screening keine Laxanzien erhielten und danach nur mit einem Notfall-Laxativum behandelt wurden, wurden als Nicht-LIR betrachtet (Naldemedin: n = 223; Placebo: n = 228). Der Anteil der SBM-Responder unter Naldemedin (46,4 %) war in der LIR-Subgruppe numerisch niedriger als in der Nicht-LIR-Subgruppe (54,3 %), der Behandlungsunterschied zu Placebo war aber in beiden Gruppen vergleichbar (16,2 % vs. 15,6 %). Bezüglich des Anteils der CSBM-Responder zeigte sich eine deutlichere Differenz im Behandlungsunterschied zu Placebo: 10,5 % in der LIR-Subgruppe vs. 15,1 % in der Nicht-LIR-Subgruppe).

Durchgeführt wurde eine weitere randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Langzeitstudie über 52 Wochen (COMPOSE-3), in der Naldemedin mit Laxanzien in stabiler Dosierung (50,6 %) oder ohne Laxanzien (30,0 %) bei Patienten mit chronischen, nicht krebsbedingten Schmerzen und opioidinduzierter Verstopfung getestet wurde. Patienten, die zum Zeitpunkt der Screening-Untersuchung ein stabiles Behandlungsschema mit Laxanzien anwendeten (50,6 % im Naldemedin-Arm; 54,2 % im Placebo-Arm), war es erlaubt, diese über die gesamte Studiendauer unverändert weiter anzuwenden. Die drei häufigsten Schmerzarten waren Rückenschmerzen (58,0 %), Osteoarthritis (9,5 %) und Nackenschmerzen (8,1 %). Die durchschnittliche tägliche Morphinäquivalenzdosis des jeweiligen Opioids betrug zu Studienbeginn 122,06 mg. Die mediane Anzahl von SBM pro Woche bei Studienbeginn betrug 1,60. Der primäre Endpunkt war die Sicherheit und Verträglichkeit von Naldemedin bei längerem Gebrauch. Als sekundärer Endpunkt wurde u. a. die Veränderung der Häufigkeit der Stuhlgänge pro Woche in der Woche 12, 24, 36 und 52 im Vergleich zum Ausgangswert evaluiert. Zudem wurden die Lebensqualität (anhand des Patient Assessment of Constipation Quality of Life, PAC-QOL) und der Patient Assessment of Constipation-Symptoms(PAC-SYM)-Score erhoben (Tabelle 2).

Auch in der Studie V9235 wurden Subgruppenanalysen durchgeführt u. a. bezüglich der Veränderung der Stuhlgangshäufigkeit in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert. Der Behandlungsunterschied Naldemedin vs. Placebo fiel sowohl in der LIR-Subgruppe (3,10 vs. 1,90; p = 0,0210) als auch in der Nicht-LIR-Subgruppe (4,26 vs. 3,39; p = 0,1349) zugunsten von Naldemedin aus, war aber in der Nicht-LIR-Subgruppe nicht statistisch signifikant.

Naldemedin wurde in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie (COMPOSE-4) an Patienten mit einer Krebserkrankung und opioidinduzierter Obstipation untersucht. Die Patienten mussten vor der Screening-Untersuchung  $\geq 14$  Tage mit Opioiden in einer stabilen Dosis behandelt worden sein. Die Studien bestanden aus einer zweiwöchigen Screeningphase, einer zweiwöchigen Behandlungsphase und einer vierwöchigen Nachbeobachtungsphase. Patienten, die beim Screening Laxanzien erhielten, mussten diese Therapie bis zum Ende des Behandlungszeitraums in einer stabilen Dosis fortsetzen. Zudem durften alle Patienten nach Bedarf Notfall-Laxanzien anwenden.

#### Patient Assessment of Constipation Quality of Life (PAC-QOL):

Fragebogen für Patienten mit Obstipation, der aus 28 Fragen besteht, die auf 5-Stufen-Skalen mit Punktzahlen bewertet werden. Erfasst werden 12 Symptome, die in vier Subskalen unterteilt sind: physisches Unbehagen (4 Fragen), psychosoziales Unbehagen (8 Fragen), Sorgen (11 Fragen) und Zufriedenheit (5 Fragen). Die Gesamtpunktzahl beträgt 0–112 Punkte. Je höher die erreichte Punktzahl ist, desto schlechter ist die Lebensqualität.

#### Patient Assessment of Constipation-Symptoms (PAC-SYM):

12-Punkte-Fragebogen, der durch die psychometrische Beurteilung von Erwachsenen mit Obstipation als Instrument zur Beurteilung des Schweregrades der von Patienten berichteten Symptome chronischer Obstipation entwickelt wurde. Der Fragebogen ist in drei Symptom-Subskalen unterteilt: abdominal (4 Fragen), rektal (3 Fragen) und Stuhl (5 Fragen). Die Fragen werden auf 5-Stufen-Skalen mit Punktzahlen von 0 bis 4 bewertet: 0 = Symptom fehlt; 1 = leicht; 2 = mäßig; 3 = schwer und 4 = sehr schwer. Eine mittlere Gesamtpunktzahl von 0–4 ergibt sich durch Division der Gesamtpunktzahl durch die Anzahl der beantworteten Fragen; je niedriger die Gesamtpunktzahl, desto geringer die Symptombelastung.



Tabelle 2: Ergebnisse der Studie COMPOSE-3 (V9235)

Endpunkt / Studienarm	Naldemedin (N = 621)	Placebo (N = 620)
Mittlere Häufigkeit der Stuhlgänge		
Ausgangswert	2,02	2,02
zu Woche 12*	3,70	2,42
Behandlungsunterschied Naldemedin vs. Placebo (95 % CI)	1,28 (0,83–1,72), p < 0,0001	
zu Woche 24*	3,77	2,77
Behandlungsunterschied Naldemedin vs. Placebo (95 % CI)	1,00 (0,53–1,47), p < 0,0001	
zu Woche 36*	3,88	2,88
Behandlungsunterschied Naldemedin vs. Placebo (95 % CI)	1,01 (0,52–1,50), p < 0,0001	
zu Woche 52*	3,92	2,92
Behandlungsunterschied Naldemedin vs. Placebo (95 % CI)	1,00 (0,49–1,51), p < 0,0001	
Änderung in PAC-SYM		
zu Woche 12*	-1,11	-0,86
Behandlungsunterschied Naldemedin vs. Placebo (95 % CI)	-0,25 (-0,36; 0,14), p < 0,0001	
zu Woche 52*	-1,22	-0,98
Behandlungsunterschied Naldemedin vs. Placebo (95 % CI)	-0,24 (-0,35; 0,12), p < 0,0001	
Änderung in PAC-QOL		
zu Woche 12*	-1,19	-0,83
Behandlungsunterschied Naldemedin vs. Placebo (95 % CI)	-0,36 (-0,46; -0,26), p < 0,0001	
zu Woche 52*	-1,24	-0,94
Behandlungsunterschied Naldemedin vs. Placebo (95 % CI)	-0,31 (-0,42; -0,20), p < 0,0001	

\*LS-Mittelwert: Least-Squares-Mittelwert = Kleinste-Quadrate-Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patienten pro Arm;  
CI: Konfidenzintervall; CSBM: Complete Spontaneous Bowel Movements; PAC-QOL: Patient Assessment of Constipation Quality of Life; PAC-SYM: Patient Assessment of Constipation Symptoms Questionnaire; SBM: Spontaneous Bowel Movements.

Primärer Endpunkt war auch in dieser Studie der Anteil der Patienten mit positivem Ansprechen, definiert durch  $\geq 3$  SBM pro Woche und einen Anstieg gegenüber dem Ausgangswert von mindestens einem SBM pro Woche während der zweiwöchigen Behandlungsphase. Als sekundäre Punkte wurde u. a. erhoben die Ansprechrate bezüglich CSBM ( $\geq 3$  CSBM pro Woche und Anstieg gegenüber dem Ausgangswert  $\geq 1$  CSBM pro Woche während der zweiwöchigen Behandlungsphase) sowie Veränderung der Häufigkeit der SBM pro Woche und der CSBM pro Woche (Tabelle 3). Erhoben wurden auch die Lebensqualität (PAC-QOL) und Symptomatik (PAC-SYM-Score), allerdings wurden einzelne Ergebnisse dazu nicht im EPAR berichtet. Es wird nur darauf hingewiesen, dass sich keine Unterschiede diesbezüglich zwischen den Behandlungsarmen gezeigt haben.

Tabelle 3: Ergebnisse der Studie COMPOSE-4 (V9236)

Endpunkt / Studienarm	Naldemedin (N = 97)	Placebo (N = 96)
Positives Ansprechen (SBM) nach 2 Wochen		
Anteil der Patienten	71,1 % (69/97)	34,4 % (33/96)
Behandlungsunterschied Naldemedin vs. Placebo (95 % CI)	36,76 (23,66–49,86), p < 0,0001	
Number needed to treat	2,7	
Positives Ansprechen (CSBM) nach 2 Wochen		
Anteil der Patienten	40,2 % (39/97)	12,5 % (12/96)
Behandlungsunterschied Naldemedin vs. Placebo (95 % CI)	27,71 (15,92–39,49), p < 0,0001	
Veränderung der Häufigkeit von SBM pro Woche (LS-Mittelwert) im Vergleich zum Ausgangswert		
nach den 2 Behandlungswochen	5,16	1,54
Behandlungsunterschied Naldemedin vs. Placebo (95 % CI)	3,62 (2,13–5,12), p < 0,0001	
Veränderung der Häufigkeit von CSBM pro Woche (LS-Mittelwert) im Vergleich zum Ausgangswert		
nach den 2 Behandlungswochen	2,76	0,71
Behandlungsunterschied Naldemedin vs. Placebo (95 % CI)	2,05 (1,29–2,81), p < 0,0001	
N: Anzahl randomisierter Patienten pro Arm; CI: Konfidenzintervall; CSBM: Complete Spontaneous Bowel Movements; LS-Mittelwert: Least-Squares-Mittelwert = Kleinste-Quadrate-Mittelwert; SBM: Spontaneous Bowel Movements.		

### Ausgewählte Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen. Gelegentlich tritt ein Opioidentzugssyndrom auf.

### Ausgewählte Warnhinweise/Kontraindikationen/Interaktionen

- Naldemedin ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter oder vermuteter gastrointestinaler Obstruktion oder Perforation oder bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine wiederkehrende Obstruktion aufgrund der Gefahr einer gastrointestinalen Perforation.
- Naldemedin soll mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Erkrankungen, die zu einer strukturellen Schädigung der Wand des GI-Trakts führen könnten (z. B. peptische Ulkuskrankheit, Ogilvie-Syndrom (Pseudoobstruktion des Dickdarms), maligne Erkrankungen des GI-Trakts, Morbus Crohn).
- Unter Naldemedin kann eine Opioidentzugssyndrom auftreten mit drei oder mehr der Symptome: Dysphorie, Übelkeit oder Erbrechen, Muskelschmerzen, Tränensekretion oder Rhinorrhoe, Pupillenerweiterung oder Piloerektion oder Schwitzen, Diarrhoe, Gähnen, Fieber oder Schlaflosigkeit. In solchen Fällen ist die Behandlung mit Naldemedin abzusetzen.
- Patienten mit Störungen der Blut-Hirn-Schranke aufgrund von z. B. primären malignen Hirntumoren, ZNS-Metastasen oder anderen entzündlichen Erkrankungen, aktiver multipler Sklerose oder fortgeschrittener Alzheimer-Krankheit können ein erhöhtes Risiko für Opioidentzug oder eine verminderte analgetische Wirkung haben. Bei diesen Patienten ist eine engmaschige Überwachung auf Opioidentzugssymptome durchzuführen.

- Naldemedin wurde bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion nicht untersucht. Die Anwendung von Naldemedin bei diesen Patienten wird nicht empfohlen.
- Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten vor, die mit einem oder mehreren opioidhaltigen Schmerzmitteln behandelt werden, deren tägliche Dosierung mehr als 400 mg Morphin entspricht. Bei höheren Dosen ist die Wirkung derzeit unklar.
- Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten vor, die wegen einer durch  $\mu$ -Opioidrezeptor-Partialagonisten (z. B. Buprenorphin) verursachten Verstopfung behandelt werden. Es ist möglich, dass Naldemedin in diesen Fällen nicht wirksam ist.
- Patienten mit innerhalb von drei Monaten vor dem Screening aufgetretenem Myokardinfarkt, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke wurden aus den Studien ausgeschlossen und sollten während der Einnahme von Naldemedin klinisch überwacht werden.
- Naldemedin muss abgesetzt werden, wenn die Behandlung mit dem Opioid-Analgetikum beendet wird.
- Naldemedin wird einmal täglich zu einer Mahlzeit oder unabhängig von Mahlzeiten zu jeder beliebigen Tageszeit eingenommen; empfehlenswert ist die Einnahme zur gleichen Uhrzeit.
- Naldemedin kann mit Laxanzien kombiniert werden.
- Naldemedin wird durch CYP3A verstoffwechselt, unter Beteiligung des Enzyms UGT1A3, und ist Substrat des P-Glykoproteins (P-gp). Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren (wie z. B. Grapefruitsaft, Johanniskraut, Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin) sollte vermieden werden, weil sie zu einem Anstieg der Naldemedin-Exposition führt und das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen kann.

## Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis pro Tag <sup>1</sup>	Kosten pro Jahr <sup>2</sup>
Rizmoic® Filmtabletten	1 x 200 µg	1.642,46 €

Stand Lauer-Taxe: 15.06.2020.

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

## Weiterführende Informationen

Das IQWiG wurde am 15.05.2020 mit der Bewertung des Zusatznutzens beauftragt, über den der [G-BA](#) entscheiden wird. Sollte sich die AkdÄ mit einer Stellungnahme äußern, wird diese auf der [AkdÄ-Website](#) veröffentlicht.

## Quelle

[Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht \(EPAR\) Rizmoic®](#), erschienen am 1. März 2019. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am 22. Juni 2020 vorab online veröffentlicht.

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

## Remdesivir (Veklury®) ▼<sup>1</sup>

### Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Veklury® (Remdesivir) ist unter erheblichen Auflagen zugelassen zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert. Remdesivir ist ein Adenosin-Nukleotid-Prodrug, das in Wirtszellen zum wirksamen Nukleosid-Triphosphat-Metaboliten umgewandelt wird. Remdesivir-Triphosphat wirkt als ein Analogon von Adenosin-Triphosphat (ATP) und konkurriert mit dem natürlichen Substrat ATP um die Integration in entstehende RNA-Ketten durch die SARS-CoV-2-RNA-abhängige RNA-Polymerase. Dies führt zu einer verzögerten Ketten-terminierung während der Replikation der viralen RNA und damit zur Inhibition der Virusreplikation.

### Markteinführung

Veklury® (Remdesivir) ist noch nicht auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar.

### Bewertung

Veklury® (Remdesivir) hat in einer noch laufenden doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie die **Zeit bis zur Genesung (operationalisiert als Zeit bis zur Entlassung aus stationärer Behandlung)** im Vergleich zu Placebo bei Patienten **mit schwerem COVID-19** signifikant verkürzt. Bezüglich der Mortalität nach 14 Tagen zeigte sich bisher kein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo. Andere Studien – z. T. offen oder nicht ausreichend gepowert – konnten diesen positiven Effekt bis jetzt nicht bestätigen. Ergebnisse aus den anderen großen Studien mit adaptivem Design wie Solidarity und DisCoVeRy sind noch nicht veröffentlicht worden.

Remdesivir erscheint bisher gut verträglich, die verfügbaren, vorläufigen Daten zur Sicherheit sind aber nicht umfassend. **Überempfindlichkeitsreaktionen und Erhöhung der Transaminasen** treten häufig auf. Die Langzeitsicherheit bzw. Spätfolgen von Remdesivir können nicht abschließend beurteilt werden.

Die COVID-19-Pandemie stellt unbestreitbar ein bedeutendes Risiko für die öffentliche Gesundheit dar. Da bislang kein anderes Arzneimittel mit einer nachgewiesenen Wirk-

<sup>1</sup> Dieses Arzneimittel unterliegt einer [zusätzlichen Überwachung](#). Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

samkeit gegen COVID-19 in der EU zugelassen ist, besteht ein erheblicher ungedeckter medizinischer Bedarf. Der Einsatz von Remdesivir **bei Patienten mit Pneumonie und zusätzlichem Sauerstoffbedarf, aber nicht bei Patienten mit NIV/„High-Flow“-Sauerstofftherapie oder invasiver Beatmung/ECMO**, erscheint aufgrund der vorliegenden Daten derzeit gerechtfertigt. Dabei ist allerdings davon auszugehen, dass Remdesivir wahrscheinlich **hauptsächlich bei jüngeren, nicht schwer erkrankten Patienten mit COVID-19, nicht** aber bei schwer erkrankten Patienten auf Intensivstation zu einen Behandlungsvorteil im Sinne einer Verkürzung der stationären Aufenthaltsdauer führt. **Ob die Behandlung mit Remdesivir einen Vorteil bezüglich der Mortalität** für eine dieser Patientengruppen erbringt, ist derzeit unklar.

### Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Für die Zulassung wurde die multizentrische, doppelblinde randomisierte kontrollierte Studie NIAID-ACTT-1 eingereicht. Eingeschlossen wurden Patienten mit nachgewiesener SARS-CoV-2-Infektion, die entweder Lungeninfiltrate (durch Bildgebung bestätigt) oder eine Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>) von ≤ 94 % aufwiesen oder Sauerstoffgabe oder maschinelle Beatmung erforderten. Die Patienten wurden stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung: schwer: maschinelle Beatmung oder Sauerstoffgabe oder SpO<sub>2</sub> ≤ 94 % oder Tachypnoe (Atemfrequenz ≥ 24/min); mild bis moderat: SpO<sub>2</sub> > 94 % und Atemfrequenz 24/min ohne Sauerstoffgabe. Remdesivir erhielten 531 Patienten für maximal zehn Tage, 518 wurden mit Placebo behandelt. Das mittlere Alter betrug 58,9 Jahre; etwa zwei Drittel der Patienten waren männlich. Die Symptome bestanden seit im Median neun Tagen. Eine schwere Vorerkrankung wiesen 88,7 % der Patienten auf. Bluthochdruck hatten 49,6 % der Patienten, Asthma 11,4 %, Diabetes mellitus Typ 2 29,7 % und Adipositas 37 %. 11,9 % der Patienten benötigten keine Sauerstoffgabe, 39,6 % erhielten Sauerstoff, 18,5 % benötigten nicht invasive Beatmung (non-invasive ventilation, NIV) oder „High-Flow“-Sauerstofftherapie und bei 25,6 % war eine extrakorporale Membranoxygenierung (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) erforderlich.

Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zur Genesung; eine Genesung bestand laut Operationalisierung, wenn die Patienten entweder keinen Sauerstoff mehr benötigten oder nicht mehr hospitalisiert waren. Als sekundäre Endpunkte wurden die Mortalität am Tag 14 und 29 sowie der klinische Status am Tag 15 (tot / hospitalisiert (± Beatmung) / nicht hospitalisiert) erhoben (Tabelle 1).

Für Remdesivir wurde eine sogenannte bedingte Zulassung erteilt („conditional marketing authorisation“, CMA). Für eine CMA sind weniger umfangreiche Daten als für eine reguläre Zulassung erforderlich. Diese Form der Zulassung kommt in bestimmten Situationen in Betracht, wenn das Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen und/oder lebensbedrohlichen Krankheit bestimmt ist und das Nutzen-Risiko-Verhältnis als positiv eingestuft wurde. Die Anforderungen an eine bedingte Zulassung von Remdesivir sind erfüllt, da bei COVID-19 ein ungedeckter medizinischer Bedarf besteht („unmet medical need“) und es sich um ein Arzneimittel handelt, zu dem noch unvollständige klinische Daten vorliegen und das in Krisensituationen gegen eine Bedrohung der öffentlichen Gesundheit eingesetzt werden soll (1). Eine CMA wird jährlich neu bewertet. Um sie in eine reguläre Zulassung zu überführen, müssen weitere Daten vorgelegt werden. Der pharma-

### Literatur

- 1 Remdesivir als erstes Medikament von der Europäischen Kommission zur Behandlung von Patienten mit COVID-19 zugelassen: Mehr als ein Hoffnungsträger? Arzneimittelbrief 2020; 54: 56.

Tabelle 1: Ergebnisse der Studie NIAID-ACTT-1

Behandlungsarm Krankheitsschwere	Remdesivir (N = 541)*	Placebo (N = 522)*	Hazard Ratio (95 % CI) p-Wert
Zeit bis zur Genesung	Tage im Median (95 % CI)		
Alle Patienten	11 (9–12)	15 (13–19)	1,312 (1,118–1,541) 0,0009
Mild bis mittelschwer	5 (4–7)	5 (4–7)	1,081 (0,725–1,609) 0,703
Schwer	12 (10–14)	18 (15–21)	1,362 (1,143–1,162) 0,0005
Mortalität bis Tag 14	Verstorbene (n) / alle Patienten (N)		
Alle Patienten*	32/538	54/521	0,70 (0,47–1,04)
Mild bis mittelschwer	1/62	1/57	0,48 (0,04–5,27)
Schwer	31/476	53/464	0,71 (0,48–1,05)

\* 3 Patienten im Remdesivir-Arm und ein Patient im Placebo-Arm wurden aus der Primäranalyse ausgeschlossen aufgrund fehlender Daten nach der Baselineerhebung.  
CI: Konfidenzintervall; N: Patienten pro Arm.

zeitliche Unternehmer Gilead wurde verpflichtet, finale Ergebnisse zur Mortalität in der NIAID-ACTT-1-Studie bis August 2020 und zu allen klinischen Studien mit Remdesivir bis Dezember 2020 vorzulegen (1).

### Kritik an der Zulassungsstudie

Die Daten der NIAID-ACTT-1-Studie (2) wurden bisher nur als Preliminary Report publiziert. Sie beruhen auf einer vorläufigen Datenauswertung, weitere Analysen mit weitergehender Bewertung bezüglich patientenrelevanter Endpunkte wie Mortalität sowie Daten aus anderen großen laufenden Studien stehen noch aus.

- Das Durchschnittsalter der Studienpopulation war mit 59 Jahren deutlich jünger als das Alter der stationären SARS-CoV-2-Patienten in deutschen Kliniken. Zwar liegt laut Robert Koch-Institut der Altersmedian bei den COVID-19-Erkrankten bei 49 Jahren, allerdings besteht eine deutliche Korrelation zwischen dem Patientenalter und schweren Verläufen (Intensivbehandlung mit Beatmungspflichtigkeit) sowie COVID-19-bedingter Mortalität. In Deutschland ist die Mehrzahl der Patienten mit COVID-19 auf Intensivstation sogar über 80 Jahre alt (3).
- Die in der Studie vorgenommene dichotome Einteilung nach Schweregrad der Erkrankung in mild bis moderat ( $\text{SpO}_2 > 94\%$  und Atemfrequenz  $< 24/\text{min}$  ohne Sauerstoffgabe) versus schwer (maschinelle Beatmung oder Sauerstoffgabe oder  $\text{SpO}_2 \leq 94\%$  oder Tachypnoe (Atemfrequenz  $\geq 24/\text{min}$ )) ist eine Unterteilung der Patienten in Gruppen, die sich so im klinischen Alltag nicht wiederfindet. Eine Einteilung in mild (kein zusätzlicher Sauerstoffbedarf; ambulante Behandlung), moderat (zusätzlicher Sauerstoffbedarf, Hospitalisierung auf Normalstation bzw. unter besonderer Überwachung), schwer (NIV/„High-Flow“-Sauerstofftherapie, Hospitalisierung auf Intensivstation) und kritisch (Intubation/ECMO, Hospitalisierung auf Intensivstation) wäre geeigneter gewesen, um die Wirksamkeit für die einzelnen Patientengruppen im Hinblick auf die klinische Realität zu bewerten. Dies würde Ärzten ermöglichen, die Ergebnisse, die zur

2 Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al.: Remdesivir for the treatment of Covid-19 – preliminary report. N Engl J Med 2020; Epub ahead of print: NEJM oa2007764.

3 Robert Koch-Institut (RKI) (Hrsg.): Epidemiologisches Bulletin. Krankheits-schwere von COVID-19, Nowcasting: Erkrankungsfälle und Reproduktions-zahl. Epidemiol Bull 2020; 17.

4 Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al.: Remdesivir for the treatment of Covid-19 - Preliminary Report (Supplementary appendix). N Engl J Med 2020; Epub ahead of print: NEJMoa2007764.

Zulassung geführt haben, rational für ihre Patienten umzusetzen. Eine solche Schweregradeinteilung korreliert mit dem Ausmaß der Infektion bzw. der immunologisch vermittelten Inflammation und den Erkrankungsphasen. Patienten mit apparativer Atmungsunterstützung befinden sich meist in der späten Erkrankungsphase mit hyperinflammatorischer Reaktion, in der eine antivirale Therapie in der Regel keinen Effekt mehr hat. Eine antivirale Therapie sollte dementsprechend eher in der frühen infektiösen Erkrankungsphase (mit pulmonaler Beteiligung, daher sauerstoffpflichtig) zum Einsatz kommen. Eine Zusammensetzung der beiden Gruppen – wie sie in der Studie konzipiert wurde – ist nicht zielführend und vermischt pathophysiologisch unterschiedlich ausgelöste Krankheitsverläufe.

- Die gewählte Definition für Genesung ist für einen primären Endpunkt zu ungenau, weil es letztlich nur Entlassung aus stationärer Behandlung bedeutet, unabhängig vom Zustand des Patienten. Die Zeit bis zum Erreichen klinischer Stabilität, für die es bei ambulant erworbener Pneumonie klare, evidenzbasierte Kriterien gibt, wäre daher als primärer Endpunkt zielführender gewesen. Tatsächlich ergibt sich aus einem Histogramm im Supplementary Appendix (4) zur Originalpublikation, dass der größte Teil der am Tag 15 als genesen eingestuft Patienten nach Entlassung noch in der Kategorie 2 verblieb (weiterhin Sauerstoffbedarf und/oder Einschränkung körperlicher Aktivitäten).
- Zudem war die Größe der einzelnen Patientengruppen in der Studie nicht ausreichend. Im Remdesivir-Arm erhielten insgesamt 222 Patienten Sauerstoffbehandlung, 98 NIV/„High-Flow“-Sauerstofftherapie und 125 eine invasive Beatmung/ECMO. Keine der Odds Ratios für die Patientengruppe mit invasiver Beatmung/ECMO, für NIV/„High-Flow“-Sauerstofftherapie oder Sauerstoffbehandlung war für sich statistisch signifikant. Wie viele von den Patienten in jeder Gruppe den Endpunkt – Verkürzung der Zeit bis zur Genesung – erreichten, ist nicht berichtet. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Gruppengröße zu klein war, um daraus eine statistisch signifikante Aussage abzuleiten. Vielmehr wurde dieses Problem durch eine „Mischung“ der Patientengruppen in der Studie gelöst.
- Die Patienten in der Studie erhielten Remdesivir im Mittel neun Tage nach Symptombeginn. Es scheint, dass der Einsatz zu diesem späten Zeitpunkt generell weniger aussichtsreich ist. Hierfür sprechen sowohl der Wirkmechanismus von Remdesivir als auch die Erfahrungen mit den Neuraminidasehemmern bei Influenza.
- Bei detaillierter Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven zum primären Endpunkt – Zeit bis zur sogenannten Genesung – ist klar zu erkennen, dass ein Behandlungsvorteil eben nur für die Patientengruppe mit Sauerstoffbedarf, aber nicht für Patienten mit NIV/„High-Flow“-Sauerstofftherapie oder invasiver Beatmung/ECMO besteht. Die Zulassung wurde aber erteilt für alle Patienten mit einer COVID-19-Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert, und impliziert daher, dass auch Patienten auf Intensivstationen davon profitieren. Dies entspricht nicht den vorläufigen Ergebnissen der Studie.

## Ausgewählte Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen von Remdesivir bei gesunden, freiwilligen Probanden waren erhöhte Transaminasen (14 %) und bei Patienten mit COVID-19 Übelkeit (4 %). Häufige Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen und Hautauschlag. Aufgetreten sind auch Überempfindlichkeitsreaktionen und infusionsbedingte Reaktionen.

## Ausgewählte Warnhinweise/Kontraindikationen/Interaktionen

- Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung von Remdesivir erforderlich.
- Remdesivir sollte bei Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min nicht angewendet werden.
- Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich infusionsbedingter und anaphylaktischer Reaktionen während und nach der Anwendung von Remdesivir beobachtet. Langsamere Infusionsraten mit einer maximalen Infusionszeit von bis zu 120 Minuten können erwogen werden, um diesen Reaktionen potenziell vorzubeugen.
- Die Behandlung mit Remdesivir sollte nicht bei Patienten mit einem Alanin-Aminotransferase (ALT)-Wert  $\geq$  dem 5-Fachen der normalen Obergrenze zu Therapiebeginn begonnen werden.
- Die Therapie mit Remdesivir sollte bei Patienten abgebrochen werden, wenn der ALT-Spiegel  $\geq$  dem 5-Fachen der normalen Obergrenze ansteigt oder der ALT-Anstieg mit Anzeichen einer Leberentzündung oder ansteigendem konjugiertem Bilirubin, ansteigender alkalischer Phosphatase oder ansteigender INR einhergeht.
- Die gleichzeitige Anwendung von Remdesivir und Chloroquin oder Hydroxychloroquin wird aufgrund von In-vitro-Daten, die eine antagonistische Wirkung von Chloroquin auf die intrazelluläre Stoffwechselaktivierung und antivirale Aktivität von Remdesivir nachweisen, nicht empfohlen.
- Remdesivir ist *in-vitro* ein Substrat für CYP2C8, CYP2D6 und CYP3A4 und den organischen Anion-Transporter OATP1B1 sowie den P-gp-Transporter sowie ein Hemmer von CYP3A4, OATP1B1 und OATP1B3. Die klinische Relevanz dieser *In-vitro*-Arzneimittelwechselwirkungen ist derzeit unklar.

## Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis pro Tag <sup>1</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>2</sup>
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Tag 1: 1 x 200 mg ab Tag 2: 1 x 100 mg für mind. 5 bis max. 10 Tage	noch nicht bekannt

Stand Lauer-Taxe: 01.08.2020.

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

## Weiterführende Informationen

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

## Quelle

[Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht \(EPAR\) Veklury®](#), erschienen am 6. Juli 2020. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am 6. August 2020 vorab online veröffentlicht.



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

## Omalizumab (Xolair®)

### Neue Indikation: chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

#### Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Omalizumab (Xolair®) ist seit 2005 zur Behandlung von allergischem, IgE-vermitteltem Asthma sowie seit 2013 als Zusatztherapie für die Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) mit unzureichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika zugelassen. Im August 2020 wurde Omalizumab auch zugelassen zusätzlich zu intranasalen Kortikosteroiden (INCS) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), bei denen durch eine Therapie mit INCS keine ausreichende Krankheitskontrolle erzielt wird.

Omalizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der durch rekombinante DNA-Technologie aus chinesischen Hamsterovazellen (CHO) hergestellt wird. Omalizumab blockiert selektiv humanes Immunglobulin (Ig) E und verhindert damit dessen Bindung an den IgE-Rezeptor auf Basophilen und Mastzellen. Zudem reduziert Omalizumab Aktivität und Anzahl der IgE-Rezeptoren auf der Oberfläche der Basophilen, sodass weniger freies IgE gebunden werden kann. Dadurch wird die Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Histamin und Leukotrienen aus den Mastzellen und die IgE-vermittelte Entzündung gehemmt.

#### Markteinführung

Xolair® (Omalizumab) ist seit November 2005 auf dem deutschen Markt verfügbar.

#### Bewertung

Unter Omalizumab (Xolair®) als Add-on-Behandlung zu intranasalen Kortikosteroiden (INCS) zeigten sich in den Zulassungsstudien bei erwachsenen Patienten mit chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) und keiner ausreichenden Krankheitskontrolle durch INCS **statistisch signifikante Effekte im Vergleich zu Placebo bezüglich der Nasenpolypen (Nasenpolypenscore) und der nasalen Kongestion nach 24 Wochen**. Auch in den sekundären Endpunkten – Veränderungen der Lebensqualität und Symptomatik (TNSS, SNOT-22 und UPSIT) – waren die Vorteile für Omalizumab statistisch signifikant. Der Anteil der Patienten, die eine Notfallbehandlung mit systemischen Korti-

kosteroiden für  $\geq 3$  Tage bzw. nasaler Polypektomie benötigten, war in der gepoolten Analyse unter Omalizumab numerisch aber nicht statistisch signifikant niedriger als unter Placebo: 2,3 % vs. 6,2 %; OR 0,38 (95 % CI 0,10–1,49);  $p = 0,1639$ .

Das Sicherheitsprofil von Omalizumab bei CRSwNP entsprach in den Zulassungsstudien dem in früheren Studien bei mittelschwerem bis schwerem allergischen Asthma und chronischer idiopathischer Urtikaria. Omalizumab erscheint mit häufigen Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle, Schmerzen im Oberbauch und Arthralgie vorteilhafter im Vergleich zu systemischer Kortikosteroid-Therapie.

Ob Omalizumab einen Vorteil gegenüber anderen Therapiealternativen wie z. B. Dupilumab bietet, das als Add-on-Therapie zu INCS zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP zugelassen ist, die mit systemischen Kortikoiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, ist derzeit unklar.

Omalizumab kann daher bei Patienten mit CRSwNP, die auf eine lokale Therapie mit INCS nicht mit einer Besserung der subjektiven Beschwerden (insbesondere behinderte Nasenatmung, aber beispielsweise auch Riechminderung) reagieren, eingesetzt werden. Ebenso können Patienten nach einer operativen Therapie der erkrankten Nasenhaupt- und -nebenhöhlen bei zuvor auf konservative Behandlung (Kochsalzspülungen, INCS) nicht gebesserter Symptomatik, insbesondere Erkrankte mit einem rezidivierenden Krankheitsverlauf und entsprechender klinischer Symptomatik, damit behandelt werden. Omalizumab sollte aber nur Anwendung finden, wenn eine lokale Therapie mit INCS erfolglos (in Bezug auf nasale Symptomatik und Verhalten der Nasenpolypen) geblieben ist. Das Versagen einer intensiven Primärtherapie, der Zustand nach mindestens einer erfolglosen Nasennebenhöhlen-Operation, der Riechverlust, der Verlust an Lebensqualität und gegebenenfalls auch der erfolglose Versuch einer intensivierten Therapie (Kombination von oralen und topischen Steroiden sowie oralen Antibiotika über vier Wochen) sollte entsprechend in den Behandlungsunterlagen dokumentiert werden.

## Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xolair® wurden in zwei multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studien an Patienten mit CRSwNP und unzureichendem Ansprechen auf INCS untersucht (POLYP 1 und POLYP 2). Die Patienten mussten seit mindestens vier Wochen vor Screening eine intranasale Behandlung mit Mometason (200 µg 1–2 x täglich) erhalten haben, die sie während der gesamten Studie fortführten. Ein vorheriger chirurgischer Eingriff an der Nasenhöhle oder den Nasennebenhöhlen oder die vorherige Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden war kein Einschlusskriterium. Beide Studien bestanden aus einer fünföchigen Screening/Run-in-Phase, 24-wöchiger Behandlungsphase und vierwöchiger Nachbeobachtung. Die Patienten erhielten Omalizumab oder Placebo subkutan alle zwei oder vier Wochen, Dosierung und Häufigkeit der Gabe richteten nach dem IgE-Basiswert und dem Körpergewicht des Patienten. 87 % der Patienten in den Placebo-Armen und 90 % der Patienten in den Omalizumab-Armen bekamen ihre Injektion alle vier Wochen.

Die co-primären Endpunkte der Studien waren der bilaterale Nasenpolypenscore (NPS) und der durchschnittliche tägliche Score für nasale Kongestion (NCS) in Woche 24. Als sekundäre Endpunkte wurden unter anderem erhoben die patientenberichteten Scores

**NPS:** Nasal polyp score; wird mittels intranasaler Endoskopie ermittelt, wobei die rechte und linke Seite auf einer Skala von 0 bis 4 (insgesamt maximal 8) getrennt beurteilt werden.

**NCS:** Nasal congestion score; wird von den Patienten auf einer 4-Punkte-Skala bewertet: 0 = keine Symptome, 3 = schlimmste Symptome.

**SNOT-22:** Sino-Nasal Outcome Test 22 Questionnaire; Fragebogen zu krankheitsspezifischen, lebensqualitätsbezogenen sinusalen Funktionen, der validiert wurde, um minimale, klinisch relevante Differenz von  $\geq 8,9$  zu zeigen; mögliche Werte 0 bis 110, ein Wert  $\leq 7$  gilt als normal.

**TNSS:** Total nasal symptom score; stuft vier Symptome ein: Niesen, Kongestion, Juckreiz und Rhinorrhoe von 0 bis 3, wobei 3 am schlechtesten ist; mögliche Werte: 0 bis 12.

**UPSIT:** University of Pennsylvania Smell Identification Test; ein Test zur Identifizierung von Gerüchen, um die Funktion des Geruchssystems einer Person zu testen; mögliche Werte 0 bis 40, wobei 40 am besten ist.

TNSS, SNOT-22 und UPSIT sowie die Notwendigkeit einer Notfallbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden für  $\geq 3$  Tage bzw. nasaler Polypektomie. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Ergebnisse zur Wirksamkeit von Omalizumab in den Zulassungsstudien POLYP 1 und POLYP 2**

Studie	POLYP 1		POLYP 2		Gepoolte Auswertung	
Behandlungsarme/ Endpunkte	Placebo (n = 66)	Omalizumab (n = 72)	Placebo (n = 65)	Omalizumab (n = 62)	Placebo (n = 131)	Omalizumab (n = 134)
<b>Nasenpolypenscore (NPS)</b>						
Adjustierter Mittelwert zu Baseline*	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
Änderung des adjustierten Mittelwerts zu Woche 24*	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Behandlungsunterschied (95 % CI), p-Wert	-1,14 (-1,59; -0,69) < 0,0001		-0,59 (-1,05; -0,12) 0,0140		-0,86 (-1,18; -0,54) < 0,0001	
<b>7-Tages-Durchschnitt des täglichen Scores für nasale Kongestion (NCS)</b>						
Adjustierter Mittelwert zu Baseline*	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
Änderung des adjustierten Mittelwerts zu Woche 24*	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Behandlungsunterschied (95 % CI), p-Wert	-0,55 (-0,84; -0,25) 0,0004		-0,50 (-0,80; -0,19) 0,0017		-0,52 (-0,73; -0,31) < 0,0001	
<b>TNSS</b>						
Adjustierter Mittelwert zu Baseline*	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
Änderung des adjustierten Mittelwerts zu Woche 24*	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Behandlungsunterschied (95 % CI), p-Wert	-1,91 (-2,85; -0,96) 0,0001		-2,09 (-3,00; -1,18) < 0,0001		-1,98 (-2,63; -1,33) < 0,0001	
<b>SNOT-22</b>						
Adjustierter Mittelwert zu Baseline*	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
Änderung des adjustierten Mittelwerts zu Woche 24*	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Behandlungsunterschied (95 % CI), p-Wert	-16,12 (-21,86; -10,38) < 0,0001		-15,04 (-21,26; -8,82) < 0,0001		-15,36 (-19,57; -11,16) < 0,0001	
<b>UPSIT</b>						
Adjustierter Mittelwert zu Baseline*	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
Änderung des adjustierten Mittelwerts zu Woche 24*	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Behandlungsunterschied (95 % CI), p-Wert	3,81 (1,38; 6,24) 0,0024		3,86 (1,57; 6,15) 0,0011		3,84 (2,17; 5,51) < 0,0001	

\*Methode der kleinsten Quadrate; CI: Konfidenzintervall; SNOT-22: Sino-Nasal Outcome Test 22 Questionnaire; TNSS: Total nasal symptom score; UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test.

In beiden Zulassungsstudien zeigten sich statistisch signifikante Effekte zugunsten von Omalizumab im Vergleich zu Placebo bezüglich des Nasenpolypenscores (NPS) und des Scores für nasale Kongestion (NCS). Auch in den sekundären Endpunkten – Veränderungen bei TNSS, SNOT-22 und UPSIT in Woche 24 – waren die Vorteile für Omalizumab statistisch signifikant. SNOT-22 ist ein lebensqualitätsbezogener Score, für den ein mini-

maler klinisch relevanter Unterschied (MCID) von 8,9 Punkten validiert wurde. Für die anderen Scores, einschließlich NPS und NCS, gibt es derzeit keine etablierten MCID. Der Anteil der Patienten, die eine Notfallbehandlung benötigten, war in der gepoolten Analyse unter Omalizumab numerisch niedriger als unter Placebo, erreichte aber keine statistische Signifikanz: 2,3 % vs. 6,2 %; OR 0,38 (95 % CI 0,10–1,49);  $p = 0,1639$ .

### Ausgewählte Nebenwirkungen

Häufige Nebenwirkungen unter Omalizumab sind Kopfschmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schwellung, Erythem, Schmerzen, Pruritus, Schmerzen im Oberbauch und Arthralgie. Gelegentlich treten auf Pharyngitis, Schläfrigkeit, Schwindel, Parästhesie, Orthostasesyndrom, allergischer Bronchospasmus, Husten, Diarrhoe, Übelkeit, Ausschlag und Juckreiz.

### Ausgewählte Warnhinweise/Kontraindikationen/Interaktionen

- In der Fachinformation von Xolair® sind die **Umrechnung der Dosierung** auf die Anzahl der Durchstechflaschen, die Anzahl der Injektionen und die Gesamtinjektionsmenge pro Verabreichung sowie die Dosisbestimmung tabellarisch dargestellt.
- Die **Notwendigkeit einer fortlaufenden Therapie** sollte regelmäßig basierend auf dem Schweregrad der Erkrankung und dem Grad der Symptomkontrolle neu bewertet werden.
- Die **Dosisfestsetzung nach Unterbrechungen** der Behandlung um weniger als ein Jahr muss anhand der Serum-IgE-Spiegel erfolgen, die bei der ursprünglichen Dosisfestsetzung ermittelt wurden. Die Gesamt-Serum-IgE-Spiegel sollten für die Dosisfestsetzung erneut bestimmt werden, wenn die Behandlung für ein Jahr oder länger unterbrochen wurde.
- Bei erheblichen **Veränderungen des Körpergewichts** sollte die Dosis angepasst werden.
- Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Xolair bei **Patienten über 65 Jahren** vor; es wird angenommen, dass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist.
- Der Einfluss einer **eingeschränkten Nieren- oder Leberfunktion** auf die Pharmakokinetik von Omalizumab wurde nicht untersucht. Da bei klinischen Dosen die Clearance durch das retikuloendotheliale System überwiegt, ist eine Beeinflussung durch eine eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion unwahrscheinlich. Die Anwendung muss hierbei mit Vorsicht erfolgen.
- Omalizumab **darf nicht** intravenös oder intramuskulär angewendet werden. Dosen von mehr als 150 mg sollten auf zwei oder mehr Injektionsstellen verteilt werden.
- Es gibt nur begrenzt Erfahrungen mit der Selbstverabreichung Omalizumab. Daher ist die **Verabreichung nur durch medizinisches Fachpersonal** vorgesehen. Patienten ohne bekannte Anaphylaxie in der Anamnese können sich Omalizumab **ab der vierten Anwendung** selbst applizieren oder von einer Betreuungsperson injizieren lassen, wenn der Arzt dies für angemessen hält. Der Patient oder die Betreuungsperson müssen in der Applikation und den möglichen frühen Anzeichen von Nebenwirkungen und allergischen Reaktionen geschult sein.
- Um die **Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel** zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung von Omalizumab eindeutig dokumentiert werden und im Fall von Nebenwirkungen angegeben werden.
- Xolair® muss **im Kühlschrank bei 2–8°C** aufbewahrt werden.

- Nach der Rekonstitution sollte die Lösung schnellst möglich verbraucht werden, wobei das Arzneimittel 15–20 Minuten benötigen kann, um sich komplett aufzulösen. Falls es nicht unmittelbar verbraucht wird, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise **nicht länger als 8 Stunden bei 2–8°C** oder **2 Stunden bei 25°C** betragen.

## Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis pro Tag <sup>1</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>2</sup>
Xolair® 75 mg bzw. 150 mg Injektionslösung in Fertigspritze	150–600 mg pro Verabreichung <sup>3</sup> alle 2 bzw. 4 Wochen	Anwendung alle 2 Wochen: 12.298,88–49.195,53 Anwendung alle 4 Wochen: 6149,44–24.597,77

Stand Lauer-Taxe: 15.09.2020.

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; <sup>3</sup>die geeignete Dosierung und Häufigkeit der Anwendung wird anhand des vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE-Basiswertes (I.E./ml) und des Körpergewichts (kg) bestimmt. Dosierung laut Fachinformation zwischen 75 und 600 mg pro Gabe, aufgrund des Körpergewichts ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren in der Regel von einer minimalen Dosis von 150 mg auszugehen.

## Weiterführende Informationen

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

## Quelle

[Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht \(EPAR\) Xolair®](#), erschienen am 24. August 2020. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am 9. Oktober 2020 vorab online veröffentlicht.

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

## Romosozumab (Evenity®) ▼<sup>1</sup>

### (frühe Nutzenbewertung)

#### In Kürze

- Romosozumab über zwölf Monate gefolgt von Alendronsäure ist zugelassen für die Behandlung der **manifesten Osteoporose** bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko.
- Während das **IQWiG** zunächst einen **beträchtlichen** Zusatznutzen sah (im Vergleich zu Alendronsäure alleine), bemängelte die **AkdÄ** die geringe absolute Risikoreduktion und Unsicherheiten bezüglich kardialer und vaskulärer Nebenwirkungen.
- Dieser Kritik schloss sich das **IQWiG** an aufgrund **nachträglicher** Auswertungen von atypischen Oberschenkelfrakturen und kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen.
- Der **G-BA** beschloss einen **Hinweis** auf einen **geringen** Zusatznutzen.

Romosozumab hemmt den Osteozyten-Botenstoff Sklerostin, der negativ die Knochenbildung reguliert. Er bewirkt die Aktivierung von Saumzellen, die Produktion von Knochenmatrix durch Osteoblasten sowie die Rekrutierung von Osteoprogenitorzellen; insgesamt wird also der Knochenaufbau verstärkt. Zusätzlich hemmt Romosozumab den Knochenabbau durch Verringerung der Expression von Osteoklastenmediatoren. Der resultierende Anstieg trabekulärer und kortikaler Knochenmasse verbessert Struktur und Festigkeit der Knochen.

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

Indikation	ZVT*
Behandlung von postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko	<b>Alendronsäure</b> oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Teriparatid

\*Die Auswahl des pU ist fett markiert; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.

#### Vorgelegte Evidenz

Für die Nutzenbewertung legte der pU die Studie ARCH vor (1), eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Studie, in der die Wirkung von Romosozumab über zwölf Monate, gefolgt von zwölf Monaten Alendronsäure, mit Alendronsäure über 24 Monate

<sup>1</sup> Dieses Arzneimittel unterliegt einer **zusätzlichen Überwachung**. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

#### Literatur

<sup>1</sup> Saag KG, Petersen J, Brandi ML et al.: Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. N Engl J Med 2017; 377: 1417-1427.

alleine verglichen wurde. Eingeschlossen wurden 4093 postmenopausale Frauen, die mindestens eines der folgenden Kriterien bezüglich der Knochenmineraldichte (bone mineral density, BMD) und Frakturen erfüllten:

- BMD T-Score  $\leq -2,5$  an Hüfte oder Oberschenkelhals und entweder mindestens eine mittlere oder schwere vertebrale Fraktur oder mindestens zwei leichte vertebrale Frakturen oder
- BMD T-Score  $\leq -2,0$  an Hüfte oder Oberschenkelhals und entweder mindestens zwei mittlere oder schwere vertebrale Frakturen oder eine Fraktur des proximalen Oberschenkels, die innerhalb von 3 bis 24 Monaten vor der Randomisierung aufgetreten war.

Romozosumab senkte im Vergleich zur Alendronsäure statistisch signifikant das Risiko neuer vertebraler sowie klinisch relevanter Frakturen. Bezüglich Sicherheit, d. h. Nebenwirkungen (auch schwerwiegende), Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen, Osteonekrose des Kiefers und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Verwertbare Daten zur Beeinflussung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht vorgelegt.

### Dossierbewertung des IQWiG

Das IQWiG kritisierte, dass die in der Studie ARCH definierten Kriterien für das Vorliegen eines deutlich erhöhten Frakturrisikos enger gefasst waren als in der Leitlinie des Dachverbandes Osteologie (DVO) (2), sodass die Studienpopulation von ARCH nicht alle Patientinnen abbildet, für die eine medikamentöse Therapie laut DVO-Leitlinie angezeigt ist. Allerdings wurde vom IQWiG die Diskrepanz zwischen dem Registereintrag zur Studie und den Daten im Modul 4A zum Endpunkt Osteonekrose des Kiefers aufgrund der geringen Ereignisrate nicht als relevant für die Nutzenbewertung eingeschätzt. In der Gesamtschau ergaben sich für das IQWiG vorwiegend positive Effekte für Romozosumab gegenüber Alendronsäure, zunächst resultierend in einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Romozosumab (3).

### Stellungnahme der AkdÄ

Die AkdÄ stellte dagegen für Romozosumab gegenüber Alendronsäure einen höchstens geringen Zusatznutzen fest. Dies beruhte auf der geringen absoluten Risikoreduktion für Hüft- und Beckenfrakturen (1 %) bzw. aller klinisch relevanten Frakturen (3 %) und auf dem Fehlen von Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur kardialen und vaskulären Sicherheit (4).

Zudem wies die AkdÄ darauf hin, dass ein möglicher Zusatznutzen für Romozosumab allenfalls gegenüber Alendronsäure, nicht aber gegenüber Denosumab oder Teriparatid bestünde, da hierzu keinerlei belastbare Daten vorgelegt wurden. Auch wenn diese Antiosteoporotika ähnliche Frakturrisikoreduktion aufweisen, haben sie unterschiedliche Nebenwirkungen und damit einen unterschiedlichen Stellenwert in der Osteoporosebehandlung.

Nach der mündlichen Anhörung forderte der G-BA für die Bewertung des Zusatznutzens weitere Auswertungen. Das daraufhin angefertigte Addendum des IQWiG berücksichtigte u. a. die Endpunkte atypische Oberschenkelfraktur (ohne Unterteilung in symptomatisch/asymptomatisch), Nebenwirkungen, kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse sowie die

2 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Leitlinie des Dachverbandes der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V.: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/183-001L\\_S3\\_Osteoporose-Prophylaxe-Diagnostik-Therapie\\_2019-02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/183-001L_S3_Osteoporose-Prophylaxe-Diagnostik-Therapie_2019-02.pdf) (letzter Zugriff: 25. Juni 2020). AWMF-Register-Nummer: 183/001. Langversion 2017, Stand: 21. Februar 2019.

3 IQWiG Dossierbewertung: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3591/2020-03-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Romozosumab\\_D-516.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3591/2020-03-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Romozosumab_D-516.pdf).

4 Stellungnahme der AkdÄ: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOC/A-Z/Romozosumab/Romozosumab-EB.pdf>.

Auswertung des Instruments Osteoporosis Assessment Questionnaire – Short Version (OPAQ-SV). Dabei ergab sich aufgrund der zerebrovaskulären Ereignisse ein Hinweis auf einen höheren Schaden durch Romosozumab. Zusammenfassend blieb lediglich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber der ZVT bestehen (5).

5 IQWiG Addendum: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3775/2020-09-03\\_Addendum-IQWiG\\_Romosozumab\\_D-516.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3775/2020-09-03_Addendum-IQWiG_Romosozumab_D-516.pdf).

### Beschluss des G-BA

Abschließend stellte der G-BA die Verringerung relevanter Frakturen den zerebrovaskulären Nebenwirkungen in der Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko gegenüber (6). Beschlossen wurde ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Romosozumab (gefolgt von Alendronsäure) gegenüber Alendronsäure alleine (Tabelle 1).

6 G-BA: Tragende Gründe: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6825/2020-09-03\\_AM-RL-XII\\_Romosozumab\\_D-516\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6825/2020-09-03_AM-RL-XII_Romosozumab_D-516_TrG.pdf).

Tabelle 1: Ergebnisse der Nutzenbewertung von Romosozumab

Dossierbewertung des IQWiG	Stellungnahme der AkdÄ	Beschluss des G-BA
Initial: Hinweis auf einen <u>beträchtlichen</u> Zusatznutzen	Hinweis auf einen <u>geringen</u> Zusatznutzen	Hinweis auf einen <u>geringen</u> Zusatznutzen
Nach Addendum: Hinweis auf einen <u>geringen</u> Zusatznutzen		

Dieser Artikel wurde am 12. Oktober 2020 vorab online veröffentlicht.



# Schmerztherapie bei Tumorpatienten in der (fortgeschrittenen) Palliativsituation

## Zusammenfassung

Eine erfolgreiche Schmerztherapie soll mit einer genauen Schmerzanamnese und klinischen Untersuchung beginnen. Die verordnungskonforme Einnahme der Arzneimittel erfordert die Mitarbeit und das Verständnis des Patienten für die angesetzte Therapie. Der stufenweise Einsatz der Medikamente richtet sich nach dem Wirkprofil und der analgetischen Potenz. Die Angst vor dem Einsatz der Opiode (Stufe 3 WHO) ist bei der großen therapeutischen Breite und vergleichsweise geringen Nebenwirkungsrate unbegründet. Die Nebenwirkungen werden durch adjuvante Medikamente abgemildert. Sogenannte Co-Analgetika verstärken die Wirkung der Analgetika.

Dieser Artikel gibt einen praktischen Einblick in die aktuelle Therapie der vielfältigen Schmerzen bei Palliativpatienten. Pharmakologische Aspekte stehen nicht Vordergrund, sie werden in der Differenzialtherapie berücksichtigt. Die Angaben in diesem Artikel stimmen weitgehend mit den Empfehlungen der S3-Leitlinie Palliativmedizin 2.0 (Stand 2019) überein (1). Eigene Erfahrungen des Autors bleiben nicht unerwähnt. Einige Therapien sind Off-Label-Use, sie werden vom Autor wegen ihrer Wirksamkeit trotzdem empfohlen.

## Schmerztherapie von Tumorpatienten

Zwei Punkte sind bei der Schmerztherapie von Tumorpatienten ausschlaggebend für den Erfolg:

1. Eine genaue Schmerzanamnese, gefolgt von einer symptombezogenen klinischen Untersuchung, gibt auch ohne großen Einsatz einer Bildgebung wichtige Hinweise für den Auslöser des Schmerzes – und damit für den differenzialtherapeutischen Einsatz der Analgetika und Co-Analgetika. Die danach eingesetzte Bildgebung soll nicht nur den Anfangsverdacht bestätigen, sondern auch die Möglichkeiten einer Kausaltherapie überprüfen.
2. Eine gründliche Schulung bzw. Aufklärung des Patienten über die Wirkung und Wirkdauer der verordneten Arzneimittel in einer Weise, die der Patient versteht: nicht überreden, sondern überzeugen – soll Einsicht und damit die „notwendige“ Compliance bewirken. Wir behandeln nicht das Symptom „Schmerz“, sondern einen Menschen mit seinen Sorgen, Nöten und Ängsten. Die noch zu besprechende – unbegründete – Angst vor dem Einsatz oder der Einnahme der Opiode Stufe 3 hemmt eine suffiziente Schmerztherapie: „Ist es denn schon so weit...?“ Die – nach Einschätzung des Autors – häufigste Ursache für das Versagen der verordneten Analgetika ist die nicht regelkonforme Einnahme oder das gänzliche Weglassen. Daher ist es essenziell, dem Patienten einen ständig aktualisierten schriftlichen Plan (Bundeseinheitlicher Medikationsplan) der Medikation zur Verfügung zu stellen.

## Schmerzanamnese und Untersuchung

Der Patient selbst bestimmt die Intensität seiner Schmerzempfindung auf einer Skala: entweder nach VRS (verbale Rating-Skala: kein, leichter, mittlerer oder starker Schmerz) oder nach der 11-stufigen numerischen Ratingskala (NRS von 0: kein Schmerz bis 10: Vernich-

Rost, A.

## Literatur

- 1 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/> (letzter Zugriff 7. Dezember 2019). AWMF-Registernummer: 128/001OL, Langversion 2.0, 2019.

tungsschmerz). Die Befragung wird im Verlauf der Therapie wiederholt und dokumentiert sowohl in Ruhe als auch unter Belastung.

Die psychische Verfassung des Patienten ist zu beachten: Hat er begleitend eine Anpassungsstörung oder sogar eine schwere depressive Episode? Einige Patienten (häufig Männer) haben mehr Hemmungen, über ihre Beschwerden zu sprechen – gerade auch in Gegenwart der Angehörigen. Hier sollte nach beiden „Versionen“ gefragt werden: Wie der Patient seine Beschwerden schildert und wie die Angehörigen das Beschwerdemaß einschätzen (natürlich auch umgekehrt!). Welcher Herkunft ist der Patient: Brauchen wir einen Dolmetscher für die Schmerzanamnese?

Ist der Patient kognitiv nicht in der Lage, den Schmerz zu kommunizieren, sind wir auf eine Fremdeinschätzung mit Beobachtung vegetativer Symptome (Blutdruckkrisen, Schwitzen, Unruhe) oder die Mimik angewiesen. Im Zweifelsfall lohnt sich ein Therapieversuch. Besonders wichtig ist die körperliche Untersuchung, manchmal mit Entdeckung banaler Ursachen beim „Blick unter die Bettdecke“: zunehmende Unruhe bei okkludiertem Dauerkatheter mit Überlaufblase.

Die Schmerzlokalisierung und der Schmerzauslöser präzisieren die Diagnostik: Berichtet der Patient von einem streng belastungsabhängigen Schmerz, der in Ruhelage nahezu verschwindet und lässt er sich an den tragenden Skelettabschnitten lokalisieren (LWS, Hüfte etc.), so ist ein knöcherner Schmerz sehr wahrscheinlich.

Klagt der Patient über Schmerzen im rechten Oberbauch und tasten wir eine deutlich vergrößerte Leber (ergänzend „Kratzauskultation“), die auf lokalen Druck den Schmerz reproduziert, kann von einem Leberkapsel-Spannungsschmerz ausgegangen werden. Eine orientierende Sonografie zeigt in den allermeisten Fällen das Ausmaß des Leberbefalles. Grundkenntnisse der Sonografie sind in der Palliativmedizin äußerst hilfreich und kleine transportable Sonografiegeräte verhelfen vor Ort zur Präzisierung der klinischen Diagnostik und gegebenenfalls Therapie.

Ob die Bildgebung eingesetzt werden kann, ist von mehreren Faktoren abhängig: Wird der Patient von seiner Lebenserwartung auch dahingehend profitieren, dass er einer kausalen Therapie zugeführt werden kann bzw. wird er einem operativen und/oder strahlentherapeutischen Vorgehen zustimmen? In welchem Setting befindet sich der Patient: Ist er ambulant mit langwierigen Transportwegen oder bereits stationär? Ist er bei knöchernen Schmerzen transportfähig bzw. kann er die Diagnostik (liegen auf harter Unterlage!) tolerieren? Oder bedarf es zuvor einer angepassten Analgetika-Einstellung inklusive einer Bedarfsmedikation, die sich der Patient unmittelbar vor der Diagnostik geben (lassen) kann (siehe unter Durchbruchschmerzen).

Bezüglich der verschiedenen Möglichkeiten einer strukturierten Erfassung der Schmerzen mittels Fragebögen sei auf das entsprechende Kapitel 9 Tumorschmerz – 9.2 Schmerzerfassung der S3-Leitlinie Palliativmedizin (1) verwiesen.

## Schulung des Patienten

Das vereinbarte Ziel der Schmerztherapie soll die Schmerzreduktion auf ein für den Patienten erträgliches Maß sein. Das Versprechen der Schmerzfreiheit wäre gegebenenfalls nur durch eine Vollnarkose zu erzielen.

Grundsätzlich erfolgt die Einnahme der Analgetika regelmäßige („by the clock“), damit der Schmerz erst gar nicht wieder auftritt bzw. unerträglich wird, und nicht nach Bedarf. Es muss immer wieder erläutert werden: Wir behandeln Krebschmerzen – einen Dauerzustand und keine gelegentlichen Kopfschmerzen. Andernfalls besteht die Gefahr nach der Einnahmepause mit Schmerzexazerbation die Dosis so zu erhöhen, dass Nebenwirkungen vermehrt auftreten und zum Therapieabbruch führen.

Besonders relevant ist die genaue Häufigkeit der Einnahme. Wird als Basismedikament der Stufe 1 Novaminsulfon eingesetzt, egal ob in Tropfen, Tabletten, Zäpfchen oder parenteral als Kurzinfusion, sind immer vier Gaben pro Tag obligat. Für eine kontinuierliche Analgesie bedarf es bei einer Wirkdauer von sechs bis acht Stunden einer regelmäßigen Einnahme. Die letzte Gabe sollte unmittelbar vor dem Einschlafen erfolgen.

Bei Retardpräparaten können wir uns nicht immer auf die vom Hersteller versprochene Wirkdauer von zwölf Stunden verlassen (entspricht zwei Gaben pro Tag). Sollte die Wirkung am Tag nicht ausreichen, so ist eine dritte Gabe empfehlenswerter als die Dosiserhöhung am Morgen oder Abend. Damit ist ein „geglätteter“ Wirkspiegel zu erwarten. Wacht der Patient dagegen morgens mit Schmerzen auf, empfiehlt es sich, die Abenddosis zu erhöhen. Alternativ kann der Wecker für eine frühere Einnahme als üblich gestellt werden, um den zwölf Stunden Abstand zu verkürzen.

Neben seiner Basismedikation mit festen Einnahmezeiten der Retardpräparate müssen wir den Patienten eine Bedarfsmedikation in einer nicht retardierten Form zur Behandlung von Durchbruchschmerzen zur Verfügung stellen. Der sogenannte **Durchbruchschmerz** kann unvorhersehbar auftreten und bedarf einer raschen, d. h. auch sofort verfügbaren Schmerzmedikation. Weiß der Patient, dass bevorstehende Situationen den Schmerz auslösen werden (z. B. Mobilisation zur Toilette, Pflegemaßnahmen, Diagnostik oder Verbandswechsel), so muss er in angemessenem zeitlichen Abstand zuvor die Bedarfsmedikation einnehmen bzw. anwenden können (nasal, oral oder parenteral), damit ein ausreichend erhöhter Wirkspiegel den Schmerz ausreichend kupt. Idealerweise kann der Patient sich das Mittel selbst verabreichen und die schmerzlindernde Wirkung tritt nach wenigen Minuten ein.

## Arzneimittel

Die Anwendung der verschiedenen Analgetika erfolgt nach dem dreistufigen WHO-Stufenschema, die aktuelle S3-Leitlinie verzichtet auf Stufe 2 und nennt Nichtopioide und Opioide. Bei allen Stufe-1-Analgetika (Novaminsulfon, NSAR und Paracetamol) sind die entsprechenden Nebenwirkungen und Kontraindikationen zu berücksichtigen.

**Novaminsulfon** soll in der maximalen Tagesdosis (4 x 1 g) appliziert werden. Falls der Geschmack der Tropfen auch mit Hilfsmitteln (schwarzer Tee oder Obstsäfte) die Einnahme für den Patienten erschwert, ist mit Hinweis auf die Menge der Tabletten pro Tag: 4 x 2 (!) auf diese umzustellen. Bei Schluckunfähigkeit bietet sich die rektale Applikation mit 1 g Suppositorien an. Erfahrungsgemäß ist die Akzeptanz der rektalen Applikationsform sowohl bei Patienten als auch Angehörigen/Pflegepersonal gering und nur als Notbehelf einsetzbar. Eine parenterale Gabe ist ausschließlich langsam intravenös möglich, am besten als Kurzinfusion in Volumina von 100 bis 250 ml, die der möglichen Hypotonie unter Novaminsulfon entgegenwirken. Die in unseren Breiten sehr selten auftretenden

Blutbildveränderungen (führend Leukopenie) sind durch entsprechende Kontrollen auszuschließen. Bei Leukopenie ist sofortiges Absetzen geboten. Ein Vorteil von Novaminsulfon ist neben der analgetischen die spasmolytische Wirkung, die es für den Einsatz von spastischen Bauchschmerzen prädestiniert. Ein weiterer Vorteil ist die antipyretische Wirkung in der finalen Palliativsituation, wenn ein Infekt nicht mehr durch Antibiotika behandelt werden soll. Eine sehr gute Wirksamkeit zeichnet Novaminsulfon bei pleuritischen Schmerzen aus (meist opioidrefraktär).

**NSAR** (Ibuprofen oder Diclofenac) sind die Domäne der knöchernen oder entzündlich verursachten Schmerzen. Die Tagesmaximaldosen sind zu beachten (Ibuprofen 3 x 800 mg, Diclofenac 2 x 75 mg pro Tag). Das ulzerogene Risiko kann mit Säureblockern verringert werden. Ein Magengeschwür in der Anamnese verbietet den Einsatz, ebenso eine fortgeschrittene Nieren- oder Herzinsuffizienz. Die Applikation erfolgt ausschließlich oral (inkl. enteral via PEG als Saft/Sirup) oder als Suppositorium mit den gleichen Einschränkungen der Akzeptanz wie bei Novaminsulfon. Die (orthopädisch beliebte) parenterale intramuskuläre Applikation ist ungeeignet als Dauermedikation.

**Paracetamol** ist die analgetisch schwächer wirksame Alternative zu Novaminsulfon, die Tagesmaximaldosis beträgt 6 g, üblich sind 4 x 1 g oral (Tabletten, Saft). Eine parenterale Applikation (Perfalgan®) soll intravenös sehr schnell erfolgen („im Schuss“), sonst verringert der hepatische Abbau die Analgesie. Die Wirksamkeit ist nur analgetisch und antipyretisch, die antiphlogistische Wirkung der NSAR und die spasmolytische Wirkung von Novaminsulfon fehlen. Ein fortgeschrittener Leberparenchymschaden ist eine Kontraindikation für den Einsatz.

**Tilidin/Naloxon (Valoron® und Generika)** und **Tramadol** werden in der WHO-Schema als „Stufe 2“ bezeichnet: schwach wirksame Opioide. Zur Verordnung der Retardpräparate wird kein BtM-Rezept benötigt. Wegen des Missbrauchspotenzials fällt die nicht retardierte Form von Tilidin/Naloxon (Tropfen) seit dem 1. Januar 2013 unter die BtmVV. Laut Leitlinie sind Tilidin/Naloxon und Tramadol für den Einsatz bei „mittleren“ Tumorschmerzen vorgesehen. Auf Grund ihrer Nebenwirkungen (Übelkeit, Obstipation, zentralnervöse Nebenwirkungen) und fehlender Möglichkeit der Dosissteigerung (Tagesdosis max. 400 mg bei Tramadol, 600 mg bei Tilidin/Naloxon) sind sie für die Tumorschmerztherapie weniger geeignet. Bei progredienter Grunderkrankung ist mit einer Zunahme der Symptomlast zu rechnen und damit eine Dosisanpassung fällig. Die Stufe 2 darf übersprungen werden. Codein hat seine Indikation in der antitussiven Wirkung. Es hat auf Grund der schwachen analgetischen Wirkung und Variabilität im Stoffwechsel keine Indikation bei der Schmerztherapie.

**Morphin, Oxycodon, Hydromorphin, Fentanyl, Buprenorphin** und **Levomethadon** sind die in Deutschland gebräuchlichsten stark wirksamen Opioide der Stufe 3 und werden über BtM-Rezept verordnet. Grundsätzlich gibt es für jedes dieser Opioide keine Obergrenze in der Dosierung (Ausnahme: Buprenorphin). Daher sind sie für den Einsatz bei schweren Tumorschmerzen sowohl allein als auch in Kombination mit Stufe-1-Analgetika bestens geeignet.

Bezüglich der analgetischen Wirkung konnte bei äquipotenter Dosierung zwischen den gebräuchlichsten Opioiden – Morphin, Oxycodon und Hydromorphin – kein Unterschied festgestellt werden. Das mögliche Nebenwirkungsspektrum und die Art der Applikation

sollen den unterschiedlichen Einsatz begründen. Bei Organinsuffizienz (Leber und/oder Niere) sind Hydromorphen oder Fentanyl zu bevorzugen, bei Morphin kumulieren aktive Metabolite im Liquor.

Der Start einer Opiodtherapie Stufe 3 beginnt mit der kleinsten Dosisseinheit. Sie kann aus nicht retardierter oder aus der Kombination eines Retardpräparates und einer nicht retardierten Darreichungsform bestehen. Zu empfehlen ist diese Kombination wegen der Wirkspiegel und erhöhter Compliance (weniger Applikationen). Werden nur Retardpräparate verordnet, dauert es 24 bis 48 Stunden, bis der endgültige Wirkspiegel erreicht ist. Mit der nicht retardierten Form kann der Patient selbstständig das Defizit in der analgetischen Wirkung ausgleichen. Die Einzeldosis dieser Präparation soll 1/6 der Tagesdosis sein. Ist nach 48 Stunden immer noch eine regelmäßige Einnahme der nicht retardierten Form notwendig, ist die Dosis der Retardform entsprechend der addierten Menge der nicht retardierten Form zu erhöhen (Patient soll die Anzahl der eingenommenen Dosen dokumentieren). Als ein klassisches Beispiel seien MST® (T=Tablette) retard in verschiedenen Wirkstärken (von 10 bis 200 mg aufwärts, Einnahme alle zwölf Stunden) in Kombination mit Morphinlösung 2 % (0,5 ml = 10 mg) genannt. Mit einem Wirkungseintritt der Tropfen ist nach 30 Minuten zu rechnen. Ist bei schwersten Schmerzzuständen eine sofortige Linderung erforderlich, soll Morphin (MSI® – I = Injekt) s.c. gegeben werden. Mit einer deutlichen Schmerzerleichterung ist nach 10 Minuten zu rechnen. Die rascheste Schmerzlinderung ist mit einer kontinuierlichen intravenösen (alternativ kontinuierlich s.c.) Therapie zu erzielen – eine regelmäßige Dosisanpassung vorausgesetzt. Dieses Vorgehen ist auf Palliativstationen üblich. Im ambulanten Bereich kann dies durch ein Palliativteam (24-Stunden/sieben Tage die Woche kontaktierbar) bewerkstelligt werden. Bei der Umrechnung von oral auf parenteral wird mit dem Faktor 2:1 (s.c.) bis 3:1 (i.v.) gerechnet (i.v. dreifach wirksamer als oral).

**Oxycodon** hat die 1,5-fache bis zweifache Wirksamkeit von Morphin. Die Retardtabletten sollen zwölf Stunden Wirksamkeit haben. Eine nicht retardierte Lösung ist verfügbar. Die fixe Kombination Oxycodon/Naloxon wird beworben mit verringerter Obstipation. Die Kombination verhindert eine Dosissteigerung über 160 mg Oxycodon/Tag. Der Bedarf an Laxantien ist unserer Erfahrung nach nur unwesentlich verringert. Der Abbau erfolgt hepatisch, auf die Interaktion mit Betablockern (hemmen den Abbau) ist zu achten.

**Hydromorphen** ist fünf- bis achtmal wirksamer als Morphin. Es ist in Retardtabletten ab 4 mg aufwärts bis 24 mg verfügbar, nicht retardiert in 1,3 und 2,6 mg Tabletten, parenteral von 2 bis 100 mg Ampullen. Der Vorteil bei Hydromorphen ist die bessere Einsatzmöglichkeit bei Leber- und Niereninsuffizienz. Die große Spannweite der Dosierungen sei als Hinweis zu verstehen auf die große therapeutische Breite der Opiode.

**Levomethadon** ist ca. zwei- bis viermal potenter als Morphin. Es ist in Tropfenform verfügbar, die Dosis wird langsam über Tage gesteigert. Es hat Vorteile bei neuropathischen Schmerzen. Wegen seiner speziellen Pharmakologie (Fast- and Slow-Metaboliser) soll es nur durch erfahrene Schmerztherapeuten eingesetzt werden.

Die Matrixpflaster mit **Buprenorphin** oder **Fentanyl** haben ihre Domäne bei stabilem Schmerzverlauf, bei Schluckunfähigkeit, gastrointestinaler Malabsorption oder „Vergesslichkeit“ der Patienten durch Reduktion der Tablettenzahl. Die Umrechnung für Fentanyl

Informationen zur Umrechnung und zur Opioidrotation finden Sie unter:  
<https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201801/033h/index.php>

zu Morphin beträgt 1:100 (Fentanyl transdermal zu Morphin oral – siehe auch Packungsbeilage Fentanylpflaster (2)).

**Fentanyl** wird von 12 µg/h bis 150 µg/h als Drei-Tage-Pflaster rezeptiert, Steigerungen sind sinnvoll bis 300 µg/h. Der Nachteil liegt in dem extrem langsamen An- und Abfluten des Wirkspiegels: Bei Ersteinstellung oder Dosisänderung ist der Wirkspiegel frühestens nach 24 Stunden erreicht. Bei Umstellung von oral auf Pflaster soll daher die bisherige Opioidgabe in den ersten 12 Stunden unverändert fortgesetzt werden. Falls die Patienten am 3. Applikationstag vermehrt über Schmerzen klagen als Indiz für eine verringerte Abgabe aus der Matrix, ist das Intervall auf 48 Stunden zu verkürzen, der Pflasterhersteller zu wechseln (verschiedene Beladung der Matrixsysteme mit Fentanyl) oder die Pflasterdosis generell zu erhöhen. Bei dem Aufkleben ist auf intakte, möglichst faltenfreie Haut (oberer Rücken- oder Brustbereich) zu achten. Die Ränder des Pflasters müssen umlaufend fest angedrückt werden. Teilweise abgelöste Pflaster (verringerte Kontaktfläche) sind gänzlich zu erneuern. Kachexie oder Wärme (Fieber, Wärmflasche, Saunagang) erhöhen die Resorption, dabei ist mit vermehrten Nebenwirkungen zu rechnen. Wegen der stabileren Freisetzung und Gefahr der Überdosierung bei Pflasterverletzung sollen nur noch Matrixpflaster und keine Reservoirpflaster verordnet werden. Als kurzwirksame Bedarfsmedikation stehen bukkal anzuwendende Tabletten (Abstral® oder Effentora® 100 bis 800 µg, Actiq® bis 1600 µg) oder Nasensprays in verschiedenen Formen (Pecfent® oder Instanyl®) zur Verfügung. Der hohe Preis limitiert ihren Einsatz: die Einzeldosis kostet um 10 €. Da Fentanyl keinem Patentschutz unterliegt, haben sich als Individualrezeptur hergestellte Nasensprays (von 25 bis 400 µg/Hub) etabliert, die von ausgewählten Apotheken mit entsprechender Ausrüstung hergestellt werden. Die Dosierung des Sprays richtet sich nach dem Pflaster: die Zwei- bis Vier-Stunden-Dosis. Beispiel: ein Pflaster mit 50 µg/h erfordert ein Nasenspray mit 100 µg/Hub. Häufig wird vergessen, bei Steigerung der Pflasterdosis die Dosis des Nasensprays entsprechend zu erhöhen.

**Buprenorphin (Transtec® und Generika)** steht für die Therapie von Tumorschmerzen in Pflasterstärken von 35 und 70 µg/h alle vier Tage zur Verfügung. Die Umrechnung zu Morphin beträgt 1:75 bezogen auf die Tagesdosis. Im Unterschied zu den anderen Opioiden ist es ein partieller µ-Rezeptorantagonist: In geringeren Dosen wirkt es analgetisch, in höheren Dosen mehr antagonistisch am Rezeptor (Ceiling-Effekt). Eine Dosierung mit mehr als 140 µg/h ist daher obsolet. Als Bedarfsmedikament stehen nicht retardierte Sublingualtabletten (Temgesic® 0,2 und 0,4 mg) zur Verfügung. Die niedrig dosierten Sieben-Tage-Pflaster von Buprenorphin haben bei Tumorschmerzen keine Indikation.

**Tapentadol (Palexia®)** ist zugelassen für die Behandlung chronischer schwerer Schmerzen. Studien zur Tumorschmerztherapie liegen bisher nicht vor. Laut Leitlinie gibt es keine Empfehlung zum Einsatz in der Tumorschmerztherapie. Ebenso wird auf den Einsatz der verschiedenen Cannabispräparate hier nicht eingegangen (vgl. Artikel in AVP 1/2018 (3)).

## Durchbruchschmerzen

Bei Durchbruchschmerzen hat sich neben der parenteralen Gabe eines Opioids der Stufe 3 (zum Beispiel als Bolusgabe bei laufender Morphinmedikation durch eine Pumpe oder als s.c. Applikation) Fentanyl als Nasenspray in angepasster Dosis seit über zehn Jahren sehr bewährt. Die Berechnung der Dosis des Bedarfes richtet sich nach der Dauertherapie des

2 Ratiopharm GmbH: Fachinformation „Fentanyl-ratiopharm® 12/25/50/75/100 Mikrogramm/h Matrixpflaster“. Stand: 2016.

Weitere Informationen zu Tapentadol: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/WA/Archiv/Tapentadol.pdf>

Weitere Informationen zu Cannabisarzneimitteln: [www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/WA/Archiv-Fertigarzneimittel/Cannabis.pdf](https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/WA/Archiv-Fertigarzneimittel/Cannabis.pdf)

3 Häuser W: Medizinalhanf in der Inneren Medizin, Schmerzmedizin und Palliativmedizin. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2018; 45: 23-28.

Fentanylpflasters: Wir empfehlen die zwei- bis vierfache Stundendosis des aufgeklebten Pflasters als Spraydosis, um eine ausreichende Erhöhung des Wirkspiegels zu erzielen. Beispiel: Ein 25 µg/h Fentanylpflaster erfordert einen 50 µg/Hub Nasenspray, bei unzureichender Wirkung Wiederholung dieser Dosis in die gegenseitige Nasenöffnung nach zehn Minuten. Eine Schulung des Patienten über die richtige Anwendung (Flasche senkrecht halten und nicht waagrecht, Pumpenstempel vollständig herunterdrücken) mit Demonstration ist erforderlich. Viele ambulante Palliativteams verordnen das Nasenspray aus Kostengründen als Individualrezeptur statt als Fertigarzneimittel (Pecfent®, Instanyl®), da die Kosten hierfür bei einem Bruchteil der industriell konfektionierten Präparate liegen. Insbesondere bei Individualrezepturen, aber auch bei den Fertigarzneimitteln, ist große Vorsicht wegen Verwechslungsgefahr mit anderen Nasensprays geboten.

Ausführliches Schulungsmaterial zum Umgang mit Fentanyl-Nasensprays ist für Patienten und Ärzte verfügbar unter:  
[https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/\\_functions/F\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/_functions/F_node.html)

### Nebenwirkungen der Opioidtherapie

Die häufigsten **Nebenwirkungen der Opioid**e sind Übelkeit (passager in den ersten Tagen der Einnahme), Obstipation (anhaltend während der gesamten Einnahmedauer), Müdigkeit, seltener Harnverhalt bei Männern (multifaktoriell: körperliche Schwäche, Unmöglichkeit der Miktion im Stehen) und Verwirrtheit. Die gefürchtete Atemdepression spielt deutlich seltener eine Rolle. Eine Ausnahme sind Endzustände einer fortgeschrittenen COPD mit CO<sub>2</sub>-Retention oder neurodegenerative Erkrankungen (ALS) mit reduziertem Atemantrieb. Hier kann das eingesetzte Opioid eine CO<sub>2</sub>-Narkose mit dramatischen Folgen auslösen – insbesondere die transdermalen Systeme: Das Opioid wird auch bei anhaltender Bewusstlosigkeit weiter resorbiert. Die Indikation von Opioiden bei derartigen Krankheitszuständen ist streng zu stellen bzw. es sind kleinsten Dosierungen anzusetzen mit häufigen Kontrollen.

Der Einsatz der Opioiden erfordert eine **adjuvante Medikation zur Behandlung der Nebenwirkung**: Bei **Übelkeit** haben sich niedrig dosiert Haloperidol (3 x 5 Tropfen, alternativ Metoclopramid bis 3 x 10 mg) vor der Nahrungsaufnahme in den ersten Tagen bewährt. Bei Obstipation müssen Laxanzien wie Macrogol mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden, ergänzend/alternativ können Bisacodyl-Tropfen eingesetzt werden. Lactulose-Sirup ist zwar preiswerter in der Verordnung, verursacht aber häufig Blähungen. Bei mehrtägiger Obstipation sind rektale Systeme (Suppositorien, Klysmen, Einläufe) zusätzlich notwendig. Als Ultimo ratio steht der periphere Opioidrezeptorantagonist Naltrexon (Relistor®) parenteral zur Verfügung. Die Kontraindikationen von Naltrexon (Peritonealkarzinose, Divertikulose wegen möglicher Perforation) sind zu beachten. Bei Opioidmedikation ist die Verordnung von Laxanzien eine Kassenleistung (ein entsprechender Vermerk auf dem Rezept ist empfehlenswert). Eine Kombination von Laxantien mit verschiedenen Wirkprinzipien ist sinnvoller als die Maximaldosis einer Einzelsubstanz.

Differenzialdiagnostisch muss bei abdominellem Krebsbefall eine mechanische Darmobstruktion mitbedacht bzw. ausgeschlossen werden. Bei mechanischem Ileus sind Laxanzien kontraindiziert und alternative Therapien einzuleiten. Dies betrifft auch die Analgetikamedikation, die umgehend von oral (unsichere bzw. fehlende Resorption) auf parenteral umgestellt werden muss (allenfalls noch Suppositorien möglich).

ZNS-Nebenwirkungen durch Opioidaufnahme reichen von leichter Benommenheit bis zu massiver Sedierung. Bei schweren Nebenwirkungen wie Halluzination und Delir ist die

Opioidgabe umgehend zu pausieren. Nach Abklingen der Symptome kann nach einem Opioidwechsel ein erneuter Therapieversuch in reduzierter Dosis unternommen werden. In den S3-Leitlinien Palliativmedizin (1) wird zur Therapie der **Benommenheit** Methylphenidat (Ritalin®) als Off-Label-Use genannt mit sehr enger therapeutischer Breite. In der fortgeschrittenen Palliativsituation hat diese Therapie meiner Ansicht nach keine Indikation, da eine Sedierung hierbei eher von Vorteil ist.

Wegen der ZNS-Nebenwirkungen ist der Patient auf seine **eingeschränkte Fahrtüchtigkeit** (bei stabiler Opioidmedikation) bzw. **Fahruntüchtigkeit** bei wechselnder Opioidmedikation (Einsatz der Bedarfsmedikamente) hinzuweisen und dies ist in den Unterlagen zu dokumentieren.

Die bei hoher Dosierung häufiger auftretenden **Myoklonien** unter Morphin lassen sich durch einen Wechsel des Opioids auf Hydromorphen oder Fentanyl zumindest reduzieren.

Wenn trotz unzureichender Analgesie die Nebenwirkungen des eingesetzten Opioids eine Dosissteigerung verbieten, empfiehlt sich der Wechsel von einem Opioid der Stufe 3 auf ein anderes. Umrechnungstabellen erleichtern den Wechsel (vgl. (4)). Die Dosis des neuen Opioids soll verringert sein, wenn die Nebenwirkung Grund des Wechsels ist (Tabelle 1). Die Dosis kann äquivalent sein, wenn wegen ungenügender Wirkung gewechselt wird.

4 Schnabel A, Rittner HL: Opioidrotation in der Praxis – was, warum und wie? *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2018; 45: 33-37.

Tabelle 1: Morphinäquivalenzdosen (4)

Opioid	Umrechnungsfaktor lt. LONTS/NHS	Fachinformation
Morphin oral retardiert/unretardiert	1	
Fentanyl TTS	1 : 100	Der Hersteller empfiehlt eine Konversion 1 : 150 bei Opioidrotation und instabilen Patienten bzw. 1 : 100 bei stabilen Patienten. <sup>1</sup>
Buprenorphin TTS	1 : 75	Die relative Potenz von Buprenorphin in unterschiedlichen Darreichungsformen und verschiedenen klinischen Situationen ist in der Literatur wie folgt beschrieben worden: <sup>2</sup> Morphin peroral: Buprenorphin intramuskulär als 1 : 67 bis 150 (Einmalgabe; Akutschmerzmodell), Morphin peroral: Buprenorphin sublingual als 1 : 60 bis 100 (Einmalgabe, Akutschmerzmodell, Mehrfachgabe, chronischer Schmerz, Tumorschmerz), Morphin peroral: Buprenorphin transdermal als 1 : 75 bis 115 (Mehrfachgabe, chronischer Schmerz).
Buprenorphin sublingual	1 : 80	Bisher wurden keine Studien zu Äquivalenzdosen zu Morphin publiziert. Entsprechend liegen keine Angaben von den Herstellern vor.
Hydromorphen oral retardiert/unretardiert	1 : 5–7,5	Hersteller empfehlen eine Äquivalenzdosis zu oralem Morphin von 1 : 5–10. <sup>3</sup>
Oxycodon oral retardiert/unretardiert	1 : 2	Hersteller empfehlen eine Äquivalenzdosis von 1 : 1,5–2. <sup>4</sup>
Tilidin oral retardiert	10 : 1	Laut Fachinformation keine Angabe zur Äquivalenzdosis.
Tramadol oral retardiert/unretardiert	10 : 1	Hersteller empfehlen eine Äquivalenzdosis 10–7 : 1. <sup>5</sup>
Tapentadol oral	2,5 : 1	Laut Fachinformation keine Angabe zur Äquivalenzdosis. <sup>6</sup>

<sup>1</sup>Aliud Pharma GmbH: Fentanyl AS TTS: <https://www.gelbe-liste.de/> (Zugriff: 27. Oktober 2017).

<sup>2</sup>Grünenthal GmbH: Transtec Pro TTS: <https://www.gelbe-liste.de/> (Zugriff: 27. Oktober 2017).

<sup>3</sup>Napp Pharmaceuticals Ltd.: SPC Palladone (hydromorphone) capsules: <http://www.medicines.org.uk/emc/> (Zugriff: 27. Oktober 2017).

<sup>4</sup>Wintrop Arzneimittel GmbH: Oxycodon retard: <https://www.gelbe-liste.de/> (Zugriff: 27. Oktober 2017).

<sup>5</sup>Grünenthal GmbH: Tramadol long retard: <https://www.gelbe-liste.de/> (Zugriff: 27. Oktober 2017).

<sup>6</sup>Grünenthal GmbH: Palexia retard: <https://www.gelbe-liste.de/> (Zugriff: 27. Oktober 2017).

LONTS: Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen; NHS: National Health Service.



Sollte auch die kontinuierliche parenterale Opioidgabe (Morphin oder Hydromorphon) nicht zu einer ausreichenden Schmerzkontrolle führen oder zu starke Nebenwirkungen verursachen, kann die Morphin-Applikation mittels **Peridural- oder Spinalkatheter** in Kombination mit Clonidin (Off-Label-Use) und einem Lokalanästhetikum erfolgen. Dies erfordert die entsprechende fachliche Expertise und ein stationäres Setting. Der Vorteil ist die Verringerung der Opioiddosis um den Faktor 100. Auf die lokale Schmerztherapie mittels Blockade (Plexus oder Truncus coeliacus) wird hier nicht weiter eingegangen. Eine Alternative in der Finalsituation des Krankheitsverlaufes ist die sogenannte **palliative Sedierung**: Mittels kontinuierlicher Midazolam- oder Propofol-Gabe wird unter Fortführung der Analgetikatherapie das Bewusstsein soweit gedämpft, dass der Zustand vom Patienten als subjektiv erträglich eingestuft wird. Auf die sehr differenzierte Indikation kann aus Platzgründen nicht näher eingegangen werden. Sie ist eine vom Patienten akzeptierte Alternative zum gelegentlich vom ihm gewünschten assistierten Suizid.

Alle Opioide können bei prädisponierten Patienten zu psychischer Abhängigkeit führen mit der Neigung der häufigen Einnahme und Dosissteigerung. Besonders die rasch anflutenden Präparate (Fentanyl nasal appliziert; Oxycodon, z. B. das früher bekannte Eukodal®) haben eine euphorisierende Begleitwirkung. Bei einer Pumpentherapie wird die für den Patienten komfortable Bolusgabe mit einer Sperrzeit (mindestens 20 Minuten, in der Regel eine Stunde) blockiert. Die in Deutschland restriktive Verordnung durch die BtMVV ist ein gewisser Schutz vor unkontrollierter Dosissteigerung. Bei längerer Einnahme von höheren Dosen entsteht bei allen Patienten eine körperliche Abhängigkeit. Ein abruptes Absetzen insbesondere hoher Dosen muss daher vermieden werden, andernfalls ist mit Entzugssymptomen (Herzrasen, Schwitzen, Dysphorie) zu rechnen. Die gefürchtete psychische Abhängigkeit stellt in der fortgeschrittenen Palliativsituation kein eigentliches Problem dar, da der Krankheits- (bzw. Lebens-)lauf limitiert ist, der Nutzen durch die ausreichende Analgesie (=Lebensqualität) überwiegt diesen Nachteil bei Weitem.

### Adjuvante Medikamente

Bei starken **neuropathischen Schmerzen** (Charakter elektrisierend, einschießend, verbunden mit Taubheitsgefühl bei Belastung) helfen Antikonvulsiva wie Gabapentin (Start mit 300 mg/Tag, max. 3600 mg/Tag verteilt über Einzeldosen) oder Pregabalin (Start 25 bis 75 mg zur Nacht, max. 600 mg/Tag verteilt auf mehrere Gaben), den Schmerz zu reduzieren. Weil die Medikamente Müdigkeit als Nebenwirkung haben, kann die erste Dosis vorzugsweise abends eingenommen werden. Dosissteigerungen haben langsam über Tage zu erfolgen, in der Regel wird nicht die Maximaldosis benötigt. Die niedrigste wirksame (oder tolerierte) Dosis ist die Erhaltungsdosis. Ein abruptes Absetzen nach längerer Einnahme ist zu vermeiden wegen Entzugssymptomen bzw. Entzugskrämpfen. Pregabalin wirkt auch bei generalisierter Angststörung stimmungsstabilisierend. Bei nächtlichen brennenden Ruheschmerzen helfen Antidepressiva vom Typ Amitriptylin, Beginn mit 25 bis 50 mg. Maximal werden im Palliativbereich 75 mg gegeben. Bei den häufig älteren und komorbiden Patienten sind die Kontraindikationen (kardial, hepatisch, Harnretention) zu beachten. Eine Alternative ist die Gabe von Levomethadon (siehe oben).

Bis zu einem Drittel der Tumorpatienten leidet unter einer **behandlungsbedürftigen Depression**. Diese muss neben der Schmerztherapie mitbedacht werden, andernfalls führt die

Informationen zum Umgang mit Off-Label-Use in der Palliativmedizin finden Sie unter: <https://www.dgpalliativmedizin.de/dgp-aktuell/zum-umgang-mit-off-label-use-in-der-palliativmedizin-muenchner-kompetenzzentrum-palliativpharmazie-veroeffentlicht-gemeinsam-mit-der-dgp-zweite-auflage.html>

Informationen zum Abhängigkeitspotenzial von Pregabalin finden Sie unter: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/vorab/20200217-Pregabalin.pdf>

alleinige Schmerztherapie nicht zu einem zufriedenstellenden Ergebnis. Wenn Schlafstörungen und Appetitmangel als häufige Begleiterscheinung zusätzlich vorliegen, empfiehlt sich die Verordnung von Mirtazapin. Die Aufklärung über den Einsatz dieses Medikamentes soll auch über die „erwünschten“ Nebenwirkungen erfolgen. Werden Appetitsteigerung, guter Schlaf sowie Stimmungsverbesserung genannt, erhöht sich die Akzeptanz durch die Palliativpatienten. Einstiegsdosis sind 15 mg zur Nacht (bei Untergewicht und höherem Alter auch 7,5 mg). Mit dem Einsetzen der antidepressiven Wirkung ist frühestens nach einer Woche zu rechnen. Liegt eine Antriebsschwäche vor, kann ein Therapieversuch mit Citalopram 10 mg morgens begonnen werden. Bei allen Antidepressiva sind die Kontraindikationen zu beachten. Bei lebensmüden Patienten soll zusätzlich nach Suizidgedanken gefragt werden, um rechtzeitig intervenieren zu können.

Bei vielen Patienten bestehen **schmerzbedingte Schlafstörungen**. Benzodiazepine vom Typ Lorazepam (0,5 bis 2 mg) sind eine wirksame Ergänzung zur abendlichen Analgetika-Einnahme (Tavor 1,0 exp (aut idem) bei Einschlaf-, Lorazepam 1,0 bei Durchschlafstörungen). Das Gewöhnungs- und Suchtpotenzial ist abzuwägen gegen die Verbesserung der Qualität der verbleibenden Lebensspanne.

Bei ausgeprägten viszeralen **spastischen Schmerzen** kann Butylscopolamin (Buscopan®) parenteral kontinuierlich oder als Kurzinfusion appliziert werden. Die orale Gabe ist wegen mangelnder Resorption so gut wie unwirksam. Die anticholinerge Nebenwirkung mit der Verringerung der Sekretion (Mund und Bronchien) wird in der Sterbephase zur Verringerung des ausgeprägten Trachealrassels genutzt. Auf Nebenwirkung bezüglich erhöhtem Augeninnendruck ist zu achten.

Bei **Knochenschmerzen** ist bei ausgeprägtem Knochenödem um die Metastasen Dexamethason als abschwellendes Medikament wirksam (Vorsicht bei Kombination mit NSAR: ulzerogenes Risiko vervielfacht!).

Bei zu erwartender mehrmonatiger Schmerztherapie der Knochenmetastasen ist neben einer Kausaltherapie (OP und/oder Bestrahlung) der Einsatz der sogenannten Bisphosphonate auch als Co-Analgetika zu erwägen. Neben den intravenös zu applizierenden Bisphosphonaten Pamidronat, Ibandronat und Zoledronat steht der s.c. zu applizierende humane monoklonale IgG2-Antikörper Denosumab (Xgeva®) gegen den RANK-Ligand zur Verfügung. Vor Beginn ist zahnärztlich ein entzündlicher Fokus im Gebissbereich auszuschließen (Cave: Kieferosteonekrose). Die parenterale Gabe der Bisphosphonate alle drei bis vier Wochen ist der oralen Gabe wegen der Umständlichkeit der Einnahme und der geringen Resorptionsquote zu bevorzugen. Vor der Gabe sollte der Kalziumspiegel kontrolliert und Kalzium und Vitamin D substituiert werden.

Dexamethason ist als Co-Analgetikum bei **Leberkapselspannungsschmerz** hochwirksam. Neben den vielen bekannten unerwünschten Nebenwirkungen besitzt Dexamethason das in der Palliativmedizin häufig erwünschte Potenzial der Appetitsteigerung, Antriebssteigerung und Stimmungsverbesserung. Auf gegenteilige psychische Nebenwirkungen (Schlafstörungen, Alpträume, Wahnvorstellungen) ist zu achten. Die morgendliche Einmalgabe der gesamten Tagesdosis ist wegen der langen Wirkdauer ausreichend.

## Ethische Aspekte der Palliativbehandlung

Eine abschließende ethische Reflexion zur Überlegung von erwünschter Wirkung und möglicher Nebenwirkung ist unter (5) nachzulesen.

Eine elementare ärztliche/pflegerische Aufgabe ist die **Begleitung des Sterbenden**: lindernde Betreuung der Symptome, Eingehen auf emotionale Not, Gewähren von menschlicher Nähe, Zeit für (non-)verbale Kommunikation. Rechtlich ist der Arzt zur **Hilfe im Sterben** verpflichtet, auch wenn auf lebenserhaltende Maßnahmen verzichtet wurde. Eine unterlassene Schmerztherapie kann als unterlassene Hilfeleistung gewertet werden.

Eine **Behandlungsbegrenzung** (=Sterbenlassen – früher „passive Sterbehilfe“) liegt vor, wenn eine lebenserhaltende Behandlung wegen nicht mehr bestehender medizinischer Indikation nicht begonnen oder eine laufende nicht fortgesetzt oder aktiv beendet wird. Durch Therapiezieländerung tritt die Palliation in den Vordergrund. Sie bedarf einer ausführlichen Absprache mit Mitbehandelnden, Angehörigen und dem Patienten. Eine effektive **Symptomkontrolle** im Sterbeprozess kann als unbeabsichtigte (!) Nebenwirkung eine Lebensverkürzung zur Folge haben (früher „indirekte Sterbehilfe“). Sie ist **straflos**, wenn sie medizinisch indiziert ist, ein entsprechender Patientenwille und keine Tötungsabsicht vorliegen.

5 Verrel, T, Schmidt, KW: Überblick zu den Fallgruppen der Sterbebegleitung und Sterbehilfe. Hessisches Ärzteblatt 2012; 73: 501.

## Fazit für die Praxis

Schmerzen bei Tumorpatienten in der Palliativsituation effektiv zu behandeln, setzt neben Kenntnissen der Pharmakologie der eingesetzten Arzneimittel und möglichst wenig invasiver Abklärung der Ursachen des Schmerzes auch das einfühlsame Eingehen auf Wünsche und Sorgen der Patienten und deren Angehörigen voraus.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Dr. med. Andreas Rost, Groß-Umstadt  
rostmedv@web.de

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

# Arzneimittel und Hitze: Temperaturempfindlichkeit und richtige Aufbewahrung von Arzneimitteln

Arzneimittel weisen eine gewisse Empfindlichkeit gegenüber Feuchtigkeit, zu hohen oder zu tiefen Temperaturen oder Licht auf. Die ordnungsgemäße Lagerung von Arzneimitteln ist daher essenziell, um ihre Qualität zu gewährleisten.

Leider ist in den meisten Fällen optisch nicht feststellbar, ob ein Arzneimittel nach unsachgemäßer Lagerung noch verwendet werden kann. Verfärbungen, Ausfällung und veränderter Geruch können ein Indiz für ein qualitätsgemindertes Arzneimittel sein, es sei denn, derartige Veränderungen werden in der Produktinformation ausdrücklich angesprochen mit der Angabe, dass sie die Qualität nicht beeinträchtigen. Aufgrund von unsachgemäßer Lagerung können Arzneimittel ihre Wirksamkeit verlieren und sogar aufgrund toxischer Abbauprodukte gesundheitsschädliche Wirkung entfalten. Diese Anzeichen können ein Hinweis auf eine Veränderung eines Arzneimittels sein (1):

- Verflüssigung oder Verfärbung von Gelen, Cremes, Salben und Zäpfchen
- Verfärbungen oder Risse bei Tabletten
- aufgeblähte Verpackungen
- Geruchsentwicklung
- Ausflockung von Bestandteilen einer Flüssigkeit oder deren Trübung, insbesondere bei Injektionen.

Unter welchen Bedingungen ein Arzneimittel zu lagern ist, wird vom pharmazeutischen Unternehmer aufgrund extensiver Stabilitätsprüfungen vor der Zulassung festgelegt und auf der Arzneimittelverpackung und in der Produktinformation angegeben. Arzneimittel sind in unterschiedlichem Ausmaß temperaturempfindlich. In der Regel werden für den Transport und die Lagerung drei Temperaturbereiche unterschieden (1):

- Raumtemperatur (15 bis 25° C)
- Kühlschrank (2 bis 8° C)
- tiefgekühlt ( $\leq -18^\circ$  C).

Die meisten Arzneimittel können bei Raumtemperatur transportiert und gelagert werden. Bei solchen Arzneimitteln ist eine kurzzeitige, geringfügige Unter- oder Überschreitung des angegebenen Temperaturbereichs in der Regel unproblematisch.

Einige Arzneimittel sind zwar bei Raumtemperatur zu lagern, aber aufgrund ihrer galenischen Formulierung und Darreichungsform bei längeren Hitzeperioden besonders anfällig, weil sie schon bei einer kurzfristigen Hitzebelastung physikalisch instabil werden können (z. B. Zäpfchen oder Cremes) bzw. ihre Funktionsfähigkeit und Dosiergenauigkeit beeinträchtigt sein kann (z. B. Dosieraerosole) (Tabelle 1) (2).

Einige Arzneimittel dürfen zwar bei Raumtemperatur transportiert werden, müssen aber im Kühlschrank gelagert werden. Kühlkettenpflichtige Arzneimittel dagegen müssen über die gesamte Lieferkette, d. h. vom Hersteller über den Großhandel und die Apotheke bis zur Anwendung am Patienten, ohne Unterbrechung gekühlt werden (Tabelle 1). Kühl zu lagernde Arzneimittel dürfen nicht eingefroren werden und nicht alle bei Raumtem-

Dicheva-Radev, S.

## Literatur

- 1 Bundesministerium für Gesundheit: Arzneimittel richtig aufbewahren und entsorgen: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/arzneimittelent-sorgung-und-aufbewahrung.html> (letzter Zugriff: 14. Juli 2020). Stand: 25. Mai 2020.
- 2 Schmitz J, Klapper S, Holzgrabe U: Richtig lagern bei Hitze. Wenn anhaltende Hitzewellen Arzneimitteln zusetzen. DAZ 2019; 35: 50-58.

peratur zu lagernde Arzneimittel können auch im Kühlschrank aufbewahrt werden – hier kann es z. B. bei Lösungen oder Gelen zu Ausfällungen/Ausflockungen kommen.

**Tabelle 1: Beispiele für kühlpflichtige und kühlkettenpflichtige Arzneimittel und für hitzeempfindliche Darreichungsformen**

Kühlpflichtige Arzneimittel*	Kühlkettenpflichtige Arzneimittel*	Hitzeempfindliche Darreichungsformen
inaktivierte Impfstoffe: Hepatitis A, Polio (IPV), FSME, Pertussis, Tollwut	Lebendimpfstoffe: Mumps, Masern, Röteln, Varizellen, Herpes zoster, Rotaviren, Influenza (nasal), Gelbfieber, Typhus (oral)	Zäpfchen aus Hartfett
Spaltimpfstoffe: Hepatitis B, Haemophilus influenzae Typ b, Pneumokokken, Meningokokken C, B, ACWY, Pertussis (azellulärer Impfstoff), Influenza, Humane Papillomaviren, Herpes zoster (rekombinant hergestellt), Typhus (i.m.), Tetanus, Diphtherie	viele Biologika wie Epoetine, Filgrastim, Blutgerinnungsfaktoren, monoklonale Antikörper	halbfeste Zubereitungen wie Cremes, Salben oder Gele
einige Biologika wie Insuline, PEG-Epoetin beta, Teriparatid, Follitropin alfa, Somatropin	Glaukom-Augentropfen mit Latanoprost	Gelatinekapseln
einige Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga: Desmopressin, Oxytocin	Hypophysen- und Hypothalamushormone** und Analoga: Cetrorelix, Vasopressin, Octreotid	transdermale therapeutische Systeme (wirkstoffhaltige Pflaster wie z. B. Fentanylpflaster)
	Dosieraerosole (Foster®, Kantos®)	Dosieraerosole

\* Quelle: Lauer-Taxe, Stand: 01.07.2020  
 \*\* Latanoprost-haltige Augentropfen sind z. T. nur kühlpflichtig bzw. dürfen bei Raumtemperatur gelagert werden. Produktinformation beachten.

Bei der Bezeichnung „kühlkettenpflichtig“ handelt es sich allerdings um eine in Deutschland gebräuchliche Angabe, die sich in der Regel so nicht auf der Packung beziehungsweise in der Fachinformation findet. Dies ist ein Problem vor allem bei zentral zugelassenen Arzneimitteln. Die Deklaration der Lagerbedingungen bei diesen Arzneimitteln erfolgt auf Basis der „Note for Guidance on Declaration of Storage Conditions“, in der zwar durchaus zwischen „Im Kühlschrank lagern“ und „Kühl lagern und transportieren“ unterschieden wird. Die Kennzeichnung „Kühl lagern und transportieren“ darf aber im zentralen Zulassungsverfahren nur in einigen besonderen Fällen („exceptional cases“) verwendet werden, wenn die vorgegebene Temperatur unter keinen Umständen überschritten werden darf (3). Dies gilt z. B. für Lebendimpfstoffe, bei denen auf der Packung und in der Fachinformation im Abschnitt 6.4 der Hinweis eingetragen wird: „Kühl lagern und transportieren (2° C – 8° C)“.

In Deutschland hat sich daher eingebürgert, dass die pharmazeutischen Unternehmer in den Artikelstamm der Lauer-Taxe den Vermerk „Kühlkette“ eintragen lassen, wenn aus ihrer Sicht bestimmte Arzneimittel kontinuierlich kühl gelagert und transportiert werden sollten. In der Fachinformation und auf der Packung findet sich lediglich die Angabe „Kühl lagern (2 bis 8° C)“. Das ist der Fall bei vielen Biologika wie z. B. Epoetine, monoklonale Antikörper, Filgrastim.

Aus den Stabilitätsuntersuchungen können sich aber auch Unterschiede für Arzneimittel aus der gleichen Arzneimittelgruppe bzw. mit dem gleichen Wirkstoff ergeben, die z. B. durch unterschiedliche galenische Formulierungen bedingt sein können. So ist die HPV-Impfung Cervarix® kühl zu lagern, während Gardasil® als kühlkettenpflichtig gekennzeichnet ist. Gleiches gilt bei den Influenza-Impfstoffen: In der Regel sind die i.m. bzw. s.c. zu verabreichenden Impfstoffe kühl zu lagern, während der nasale Impfstoff Fluenz® kühlket-

3 Borsch J: Kühlkettenpflichtig oder „nur“ kühl zu lagern?: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2018/08/24/kuehlkettenpflichtig-oder-nur-kuehl-zu-lagern/>. DAZ.online, 24. August 2018.

tenpflichtig ist. Avastin® muss kühl gelagert werden, während die zwei Biosimilars mit Bevacizumab Mvasi® und Zirabev® kühlkettenpflichtig sind. Vorsicht ist auch beim Verhütungsring geboten: Das Original Nuvaring® und das firmeneigene Generikum Circler® sind kühlkettenpflichtig, während die Generika – Cyclelle®, GinoRing®, Mycirq®, SetLona® und Veri-Aristo® – noch nicht einmal kühl gelagert werden müssen (4).

Einige Arzneimittel, die in der Apotheke oder auch beim Arzt im Kühlschrank aufbewahrt werden müssen, können nach Abgabe vom Patienten bei Raumtemperatur aufbewahrt werden, wenn sie innerhalb der vorgegebenen Zeit verbraucht werden. Das gilt z. B. für Insuline, Verhütungsringe, Fertigspritzen und Fertigpens mit Adalimumab, Etanercept, Interferon beta-1 und Follitropin alfa sowie Asthmasprays. Die genauen Angaben dazu sind zu beachten und sind der Fachinformation im Abschnitt 6.4 *Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung* zu entnehmen.

4 Lauer-Taxe: <https://www.lauer-fischer.de/>.  
Stand: 1. Juli 2020.

## Fazit für die Praxis

- Informationen zur sachgemäßen Aufbewahrung von Arzneimitteln finden sich in der Produktinformation z. B. in der Fachinformation unter 6.4.
- Arzneimittel sollten möglichst in der Originalverpackung aufbewahrt werden, um das Arzneimittel vor Licht zu schützen.
- Arzneimittel sollten niemals großer Hitze oder direktem Sonnenlicht ausgesetzt werden.
- Badezimmer und Küche sind aufgrund der Luftfeuchtigkeit und der häufig erhöhten Temperatur zur Arzneimittelaufbewahrung nicht geeignet.
- Arzneimittel sollten nicht im Auto aufbewahrt werden. Bei längeren Fahrten im Sommer können Arzneimittel unter einem Vordersitz verstaut werden, wo es in der Regel relativ kühl bleibt.
- Arzneimittel, die gekühlt aufbewahrt werden müssen, können unterwegs in einer Kühltasche ohne Kühlelemente transportiert werden.
- Kühlpflichtige Arzneimittel, wie z. B. Lebendimpfstoffe, sollten in einer Kühlbox mit Kühlakku transportiert werden, aber z. B. mit einem Handtuch umwickelt werden, um direkten Kontakt zu einem Kühlakku zu vermeiden, damit sie unterwegs nicht einfrieren. Dies gilt auch für die in der Regel kurzen Wege zwischen Apotheke und Arztpraxis.
- Impfstoffe sollten nach Entnahme aus dem Kühlschrank bzw. Kühltasche schnellstmöglich verimpft werden.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

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

Dieser Artikel wurde am 23. Juli 2020 vorab online veröffentlicht.

# Wirksamkeit und Sicherheit topisch applizierter NSAR bei Arthrose

## Zusammenfassung

Derzeit empfehlen eine Reihe nationaler und internationaler Leitlinien die topische Applikation nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR) als eine frühe Option zur Therapie symptomatischer Beschwerden bei Arthrose. Pharmakokinetische Daten belegen eine Anreicherung von NSAR in intraartikulären Strukturen, die zum Arthroseschmerz beitragen. Eine kürzlich publizierte Netzwerkmetaanalyse (NMA) ergab, dass Diclofenac-Pflaster (Standardized Mean Difference (SMD)  $-0,81$ ; 95 % Konfidenzintervall [CI]  $-1,12, -0,52$ ) im Vergleich zu Placebo am stärksten analgetisch wirken, gefolgt von u. a. Ibuprofen, Piroxicam, Diclofenac-Gel und Ketoprofen. Zudem ergab die neue NMA für Piroxicam die stärkste funktionsverbessernde Wirkung (SMD  $-1,04$ ; 95 % CI  $-1,60, -0,48$ ), gefolgt von u. a. Ibuprofen, Diclofenac-Pflaster, Diclofenac-Lösung bzw. -Gel und Ketoprofen. Aktuelle Metaanalysen zeigen, dass systemische Nebenwirkungen nach topischer Applikation von NSAR nicht signifikant häufiger als nach Placebo auftreten, wobei lokale Nebenwirkungen vor allem als Hautirritationen (z. B. Trockenheit, Kontaktdermatitis, Juckreiz, selten Photodermatitis bei Ketoprofen) beobachtet wurden. Ein Therapieversuch mit topischen NSAR ist angesichts der neuen Metaanalysen gut begründbar.

Topisch applizierte nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) werden in einer Reihe aktueller nationaler und internationaler Leitlinien als eine frühe Option empfohlen, geringfügige bis moderate Gelenkschmerzen infolge einer Arthrose zu therapieren (1–3). Topische NSAR gelten als eine einfache und effektive Möglichkeit, das Risiko insbesondere von gastrointestinalen Nebenwirkungen wie z. B. Übelkeit, Sodbrennen, Magenschmerzen und Ulzera zu senken. Unter der Vorstellung, einen anatomisch begrenzt auftretenden Schmerz lokal zu behandeln und somit auch unerwünschte systemische Wirkungen zu vermeiden, fragen Patienten unabhängig von den Leitlinienempfehlungen selbst nach topischen NSAR. Hierbei sind sie teilweise auch bereit, die von der gesetzlichen Krankenkasse nicht erstatteten Kosten selbst zu tragen. Daher stellt sich die Frage, welche Aussagen die derzeitige Studienlage zu Wirksamkeit und Sicherheit topisch applizierter NSAR bei Arthrose erlaubt.

## Pharmakokinetik

Eine ausreichende Diffusion des Wirkstoffs durch die Haut ist Voraussetzung für eine Wirkung nach topischer Applikation. Hierbei stellt insbesondere die Hornschicht (Stratum corneum) der Epidermis mit ihrem hohen Lipid- und geringen Wassergehalt die wichtigste Barriere dar. Die individuellen Unterschiede in der Hautbeschaffenheit der Patienten beeinflussen somit auch die lokale Wirkstoffkonzentration. Nach epidermaler Diffusion muss sich das NSAR, z. B. Diclofenac, Ibuprofen oder Ketoprofen, dann in ausreichender Konzentration in den schmerzenden synovialen Strukturen wie Subcutis, Muskulatur, Gelenkkapsel, Synovia, Sehnen bzw. Kreuzbänder anreichern. Die tatsächlich an den schmerzverursachenden Strukturen erreichbaren Mengen hängen somit auch von der Konzentration der Zubereitung, der Rezepturgrundlage, der Dosierung sowie der chemischen Struktur der Substanz ab.

Steinmeyer, J.

## Literatur

- 1 Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie: S2k-Leitlinie Gonarthrose: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/033-004.html> (letzter Zugriff: 6. Juni 2020). AWMF Registernummer 033-004; Stand 30. November 2017.
- 2 Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE et al.: OARSJ guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019; 27: 1578-1589.
- 3 Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC et al.: 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72: 220-233.

So konnte beispielsweise in einer klinischen Studie mit 39 Patienten, die drei Tage lang zwei- bzw. dreimal täglich ein Diclofenac-Sprühgel 4 % erhielten, die intraartikuläre Konzentration des Wirkstoffs bestimmt werden (4). Hierzu wurde Diclofenac im Synovialgewebe, in der Synovialflüssigkeit und im Blutplasma innerhalb von acht Stunden nach der letzten Applikation gemessen, wobei innerhalb dieses Zeitraums die Patienten eine Knieendoprothese erhielten. Interessanterweise wurde eine 10- bis 20-fach erhöhte Konzentration von Diclofenac im Synovialgewebe (Median: 36,2 ng/g bzw. 42,8 ng/g) verglichen mit Synovialflüssigkeit und Blutplasma gemessen (4).

Auch für topisch appliziertes Ketoprofen liegen mittlerweile pharmakokinetische Daten vor (5). So wurde beispielsweise nach ein- oder mehrmaliger Applikation von Pflastern mit 30 mg Ketoprofen im Vergleich zur einmaligen oralen Applikation von 50 mg Ketoprofen im Meniskus (mediane maximale Konzentration ( $C_{max}$ ): 349,3 ng/g versus 85,7 ng/g) und Knorpel (568,9 ng/g versus 83,5 ng/g) deutlich höhere, im synovialen Gewebe (56,7 ng/g versus 363,9 ng/g), Plasma (18,7 ng/ml versus 2595,3 ng/ml) und Synovialflüssigkeit (12,8 ng/ml versus 353,8 ng/ml) deutlich geringere maximale erreichte Konzentrationen gefunden. Die minimale Konzentration eines NSAR im Gewebe, die noch eine antiinflammatorische Wirkung entfaltet, ist derzeit jedoch nicht bekannt.

Neben einer ausreichend hohen Konzentration des NSAR am Wirkort spielt wahrscheinlich auch ein physiotherapeutischer und psychologischer Effekt durch das Einreiben eine Rolle. Um geringere systemische Nebenwirkungen zu induzieren, sind erheblich niedrigere Plasmaspiegel nach topischer Applikation im Vergleich zur oralen Therapie notwendig. Die Angaben in der Literatur für Ibuprofen-Gel oder -Pflaster sowie für Diclofenac-Pflaster liegen im Bereich von 0,4–2,2 % der maximalen Plasma- bzw. Serumkonzentration nach oraler Gabe (6;7).

### Nebenwirkungen topischer NSAR

Ein neues kürzlich publiziertes, umfangreiches systematisches Review mit Metaanalyse untersuchte das Nebenwirkungsprofil von topisch applizierten NSAR bei Patienten mit meist Gonarthrosen (8). Aus 1209 identifizierten Berichten wurden 25 randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien für das systematische Review und davon 19 für die Metaanalysen eingeschlossen. Zusätzlich wurden die Autoren oder Sponsoren der zugrundeliegenden Studien kontaktiert, um einen Bericht über alle beobachteten Nebenwirkungen zu erhalten. Die topische Applikation von NSAR (z. B. Diclofenac, Ketoprofen, Ibuprofen) erhöhte zwar um 16 % die Wahrscheinlichkeit, insgesamt mehr Nebenwirkungen (Odds Ratio [OR] 1,16; 95% Konfidenzintervall [CI] 1,04–1,29) zu erleiden. Jedoch war die Wahrscheinlichkeit nicht erhöht, eine der als primären Endpunkt definierten organbezogenen Nebenwirkungen zu erleben. Dies traf beispielsweise für gastrointestinale (OR 0,96; 95 % CI 0,73–1,27), vaskuläre (OR 1,21; 95 % CI 0,72–2,03) oder kardiale Nebenwirkung (OR 2,26; 95 % CI 0,86–5,94) nach topischer Applikation eines NSAR zu. Die nicht signifikant häufiger auftretenden kardialen Nebenwirkungen von topisch applizierten NSAR (Ausnahme: topisches Ibuprofen) werden von den Autoren des Reviews nicht als besonders besorgniserregend betrachtet, da sie einige Studien fanden, in denen keine kardialen Nebenwirkungen beobachtet wurden. Dies spiegelt sich zudem in der großen Spannweite des Konfidenzintervalls wieder (8).

4 Efe T, Sagnak E, Roessler PP et al.: Penetration of topical diclofenac sodium 4 % spray gel into the synovial tissue and synovial fluid of the knee: a randomised clinical trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2014; 22: 345-350.

5 Rolf C, Engström B, Beauchard C et al.: Intra-articular absorption and distribution of ketoprofen after topical plaster application and oral intake in 100 patients undergoing knee arthroscopy. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 564-567.

6 McPherson ML, Cimino NM: Topical NSAID formulations. *Pain Med* 2013; 14 Suppl 1: S35-39.

7 Lewis F, Connolly MP, Bhatt A: A Pharmacokinetic study of an ibuprofen topical patch in healthy male and female adult volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2018; 7: 684-691.

8 Honvo G, Leclercq V, Geerinck A et al.: Safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging* 2019; 36: 45-64.



In den acht Studien des selben Reviews (8), in denen topisch appliziertes Diclofenac versus Placebo untersucht wurde, fand sich eine nahezu zweifach erhöhte Absetzrate nach Diclofenac-Gabe (OR 2,00; 95 % CI 1,27–3,14), die auf die tendenziell häufiger auftretenden Nebenwirkungen an der Haut und Subcutis (z. B. Trockenheit, Kontaktdermatitis, Juckreiz) zurückgeführt wurden (OR 1,73; 95 % CI 0,96–3,10). Möglicherweise tragen neben dem NSAR auch produktspezifische Komponenten zu den unerwünschten Hautwirkungen bei. Auch für Ketoprofen fand sich eine Tendenz für eine leicht erhöhte Absetzrate (OR 1,37; 95 % CI 0,99–1,89) aufgrund von Nebenwirkungen, wobei Nebenwirkungen an der Haut (OR 1,02; 95 % CI 0,83–1,25) nicht vermehrt auftraten (8). Jedoch ist Ketoprofen dafür bekannt, Photodermatitiden – wenn auch selten – auszulösen. Deshalb muss die Fach- und Gebrauchsinformation von topischem Ketoprofen einen entsprechenden Warnhinweis tragen, starkes Sonnen- und UV-Licht zu meiden. Für Ibuprofen konnten im Review nur drei Studien ausgewertet werden, wobei sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Ibuprofen und Placebo hinsichtlich organbezogener (z. B. gastro-intestinaler, vaskulärer oder kardialer) sowie hinsichtlich schwerwiegender Nebenwirkungen feststellen ließ (8). Angesichts der geringen Anzahl an Studien über topisch appliziertes Ibuprofen sind weitere Studien notwendig, um das Sicherheitsprofil von Ibuprofen besser abschätzen zu können. Auch wurden keine Studien mit topischem Diclofenac und Dimethylsulfoxid (DMSO) als Penetrationsvermittler aufgrund nicht adäquater Daten in das Review eingeschlossen. Die Dauer der eingeschlossenen Studien betrug maximal zwölf Wochen, sodass das langfristige Sicherheitsprofil topischer applizierter NSAR nicht untersucht wurde (8). Jedoch wird eine ein- bis dreiwöchige Anwendung in Abhängigkeit von den Symptomen und Grunderkrankungen in den Fachinformationen empfohlen.

### Analgetische und funktionsverbessernde Wirkung topischer NSAR

Ein im Jahr 2017 publiziertes Cochrane-Review zeigte bereits für einige topisch applizierbare Diclofenac- und Ketoprofen-haltige Präparate eine gute Evidenz für eine analgetische Wirkung bei akuten Schmerzen infolge von Verstauchungen und Verspannungen, jedoch nur eine begrenzte Wirksamkeit bei Hand- und Kniearthrose (9). Dieses Cochrane-Review untersuchte NSAR bei muskuloskelettalen Schmerzen und war somit weder spezifisch auf Arthrose fokussiert noch ausgelegt, um die relative Wirksamkeit topisch applizierter NSAR untereinander zu vergleichen (9).

Netzwerkmetaanalysen (NMA) stellen ein praxisrelevantes, ressourcenschonendes und elegantes statistisches Verfahren dar, um die Effekte mehrerer Therapieverfahren miteinander zu vergleichen, selbst wenn diese nicht direkt in Studien miteinander verglichen wurden. Ein kürzlich publiziertes systematisches Review mit erstmalig durchgeführter NMA von topisch applizierten NSAR analysierte 43 Studien, davon 36 randomisierte und kontrollierte Studien mit 7900 Patienten und sieben Beobachtungsstudien mit 218.074 Patienten (10). Insgesamt zwölf topische NSAR-Präparate einschließlich Ibuprofen, Diclofenac-Pflaster, -Gel oder -Lösung, Ketoprofen, Eltenac, Nimesulid, Indomethacin, Etoricoxib, Piroxicam, Salicylate und Placebo wurden bei Arthrosepatienten untersucht.

Die NMA ergab, dass Diclofenac-Pflaster (Standardisierte Mittelwertsdifferenz, engl. Standardized Mean Difference (SMD)  $-0,81$ ; 95 % CI  $-1,12$ ,  $-0,52$ ) im Vergleich zu Placebo am stärksten analgetisch wirkten, gefolgt von z. B. Ibuprofen (SMD  $-0,68$ ; 95 %

9 Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA et al.: Topical analgesics for acute and chronic pain in adults - an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database Syst Rev 2017; Issue 5: CD008609.

10 Zeng C, Wei J, Persson MSM et al.: Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. Br J Sports Med 2018; 52: 642-650.

CI  $-0,98, -0,38$ ), Piroxicam (SMD  $-0,50$ ; 95 % CI  $-0,89, -0,11$ ), Diclofenac-Gel (SMD  $-0,30$ ; 95 % CI  $-0,44, -0,17$ ), Diclofenac-Lösung (SMD  $-0,29$ ; 95 % CI  $-0,44, -0,14$ ) und Ketoprofen (SMD  $-0,09$ ; 95 % CI  $-0,25, 0,04$ ) (10). Obwohl es unterschiedliche Bewertungen für den SMD gibt (11), kann als Richtwert ein SMD von 0,2 als kleine, von 0,5 als mittlere und von  $> 0,8$  als große Effektstärke einer Therapie interpretiert werden. Interessanterweise untersuchte eine Studie die Wirkung von Diclofenac-Gel bei Handarthrose (SMD  $-0,20$ ; 95 % CI  $-0,40, 0,00$ ). Sofern die kommerziell geförderten 17 Studien ausgeschlossen wurden, blieb nur noch das Diclofenac-Pflaster mit einer statistisch signifikanten analgetischen Wirkung (SMD  $-0,82$ ; 95 % CI  $-1,65, -0,03$ ) übrig (10).

Als sekundärer Endpunkt diente die Verbesserung der Gelenkfunktionen, die häufig mit dem WOMAC-Score ermittelt wurde. Die NMA ergab für Piroxicam die stärkste funktionsverbessernde Wirkung (SMD  $-1,04$ ; 95 % CI  $-1,60, -0,48$ ), gefolgt von z. B. Ibuprofen (SMD  $-0,74$ ; 95 % CI  $-1,12, -0,36$ ), Diclofenac-Pflaster (SMD  $-0,56$ ; 95 % CI  $-0,97, -0,15$ ), Diclofenac-Lösung (SMD  $-0,33$ ; 95 % CI  $-0,57, -0,10$ ), Diclofenac-Gel (SMD  $-0,22$ ; 95 % CI  $-0,41, 0,00$ ) und Ketoprofen (SMD  $-0,19$ ; 95 % CI  $-0,45, 0,02$ ) (10). Nur eine Studie untersuchte die Wirkung von Diclofenac-Gel bei Handarthrose (SMD  $-0,26$ ; 95 % CI  $-0,46, -0,06$ ). Sofern die kommerziell gesponserten 16 Studien ausgeschlossen wurden, konnte keine Überlegenheit irgendeiner topischen NSAR-Gabe im Vergleich zu Placebo festgestellt werden (10).

Die sieben Beobachtungsstudien, die über Nebenwirkungen berichteten, wurden mittels konventioneller Metaanalyse ausgewertet (10). Danach zeigten topische NSAR keine erhöhte Rate an Nebenwirkungen im Vergleich mit Placebo (OR 1,19; 95 % CI 0,92–1,55). In zwei Fallkontrollstudien wurde für Ketoprofen im Vergleich zu anderen NSAR eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Photosensitivität festgestellt (10). Der neue Befund, dass Diclofenac-Pflaster selbst nach zwei Wochen noch die stärkste analgetische Wirkung entfaltet, ist vermutlich auf die konstante Diffusion gleichhoher Mengen an Diclofenac in den räumlich begrenzten und schmerzenden Bereich zurückzuführen. Der Ausschluss von industriegesponserten Studien ergab sogar, dass nur das Diclofenac-Pflaster eine statistisch signifikant stärkere analgetische Wirkung entfaltet als Placebo alleine. Die Autoren nehmen an, dass möglicherweise die Wirksamkeit von NSAR-Präparaten in gesponserten Studien überzogen dargestellt wird (10). Insgesamt ist die Anzahl an randomisierten und kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von topischen NSAR gering. Auch die Studiendauer ist mit ein bis zwölf Wochen zu kurz für die Beurteilung von langfristig auftretenden Nebenwirkungen.

11 Higgins J, Thomas J: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: <https://training.cochrane.org/handbook/current> (letzter Zugriff: 6. Juni 2020). Version 6, 2019.

**Standardisierte Mittelwertsdifferenz (Cohens d):** Mittelwertsdifferenz wird durch Standardabweichung geteilt, um den Vergleich von Mittelwertsdifferenzen aus unterschiedlichen Untersuchungen zu ermöglichen. Interpretation: Kleiner Effekt:  $|d| \approx 0,2$ ; Mittlerer Effekt:  $|d| \approx 0,5$ ; Großer Effekt:  $|d| \approx 0,8$ .

**WOMAC Score:** Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, entwickelt als Patient Reported Outcome (PRO)-Instrument, mit dem die Auswirkungen einer Osteoarthritis des Hüft- und/oder Kniegelenks bei betroffenen Patienten beurteilt werden können. Der WOMAC-Score beinhaltet 24 Fragen in drei Subskalen: Schmerz, Steifigkeit und physische Funktion.

## Fazit für die Praxis

Topisch applizierte NSAR vermindern den Schmerz und verbessern die Funktion bei Patienten mit einer Arthrose oberflächennaher Gelenke wie z. B. Knie- und Handgelenke. Eine praxisrelevante Netzwerkmetaanalyse verglich zwölf topisch applizierte NSAR-Präparate, wobei ein Diclofenac-Pflaster am effektivsten die Schmerzen linderte und topisches Piroxicam am stärksten funktionsverbessernd wirkte. Topisch applizierte NSAR haben eine Nebenwirkungsrate ähnlich der von Placebo. Hiervon profitieren gerade Patienten mit erhöhtem gastrointestinalem Risiko und Alter. Die neue deutsche S2K-Gon-

arthrose-Leitlinie sowie aktuelle internationale Leitlinien empfehlen daher, die topische Applikation von NSAR vor deren oraler Applikation in Erwägung zu ziehen.

#### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. Jürgen Steinmeyer, Gießen  
Juergen.Steinmeyer@ortho.med.uni-giessen.de

Dieser Artikel wurde am 24. Juli 2020 vorab online veröffentlicht.

# Beschleunigte Zulassung neuer Arzneimittel: Königsweg oder Sackgasse?

In den letzten Jahren haben amerikanische und europäische Zulassungsbehörden mit verschiedenen Maßnahmen eine Beschleunigung der Zulassung von neuen Arzneimitteln angestrebt. Grundlage dafür ist die Annahme, dass ein schnellerer Zugang zu neuen Arzneimitteln Vorteile für Patienten bietet. Das mit diesen Maßnahmen verbundene Narrativ von „Neuheit“ und „Innovation“ erweckt die Erwartung, dass neue Produkte besser seien als bereits existierende Therapieoptionen. Davon abweichend haben Untersuchungen seit den 1970er Jahren gezeigt, dass nur ein kleiner Teil der neuen Arzneimittel zu wirklichen Fortschritten führt.

Vor diesem Hintergrund hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) (§ 35a SGB V) ausgewertet und in einer Publikation im British Medical Journal beschrieben. Die Arbeit fasst die Ergebnisse der Jahre 2010 bis 2017 zusammen und stellt sie in den Kontext der aktuellen Diskussion um Arzneimittelentwicklung und -zulassung (1).

In den Jahren 2011 bis 2017 hat das IQWiG 216 neue Arzneimittel bewertet, darunter 152 neue Arzneimittel, deren Wirkstoffe erstmals zugelassen wurden, und 64 Arzneimittel, die eine Zulassung für eine zusätzliche Indikation erhielten. Nur für 54 der 216 bewerteten Arzneimittel (25 %) ergab die Bewertung des IQWiG einen beträchtlichen oder erheblichen Zusatznutzen in der zugelassenen Patientenpopulation. In 35 Fällen (16 %) wurde der Zusatznutzen als gering oder nicht quantifizierbar eingestuft. Für 125 neue Arzneimittel (58 %) konnte auf Basis der vorhandenen Evidenz kein Zusatznutzen bezüglich der Mortalität, Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden. Eine Aktualisierung der Analyse bis Ende 2019 zeigt ähnliche Ergebnisse (beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen: 79/337 [23 %] der Bewertungen, Abbildung 1).

Die Ergebnisse unterscheiden sich zwischen den Indikationsgebieten. Während in der Onkologie auf Basis neuer Therapieprinzipien in 59 % (48/82) Bewertungen ein Zusatznutzen konstatiert wurde, sind die Ergebnisse in der Psychiatrie/Neurologie oder beim Diabetes mellitus (Nachweis eines Zusatznutzens für 6 % [1/18] und 17 % [4/24] der Bewertungen) besonders enttäuschend.

Was bedeuten diese Ergebnisse für neue Arzneimittel, die in Europa zugelassen werden? Ein geringerer Nutzen im Vergleich zum Therapiestandard wurde nur für 2 Arzneimittel (1 %) nachgewiesen – aber für 125 neue Arzneimittel können wir nicht beurteilen, ob sie einen geringeren, einen vergleichbaren oder einen höheren Nutzen für Patienten haben als die bereits verfügbaren Therapieoptionen. Dabei lagen für 64 neue Arzneimittel keine Studien für einen Vergleich mit der Standardtherapie vor. Für 42 gab es zwar entsprechende aktiv kontrollierte Studien, der Vergleich war aber nicht geeignet, die Frage nach dem Zusatznutzen zu beantworten, z. B. weil das Arzneimittel im Vergleichsarm in einer ungeeigneten Dosierung eingesetzt wurde. Für die verbleibenden 19 Fälle ohne Nachweis eines

Wieseler, B.

## Literatur

- 1 Wieseler B, McGauran N, Kaiser T: New drugs: where did we go wrong and what can we do better? BMJ 2019; 366: l4340.

Zusatznutzens gab es geeignete Studien, diese zeigten aber keinen Unterschied zwischen dem neuen Arzneimittel und der Standardtherapie.

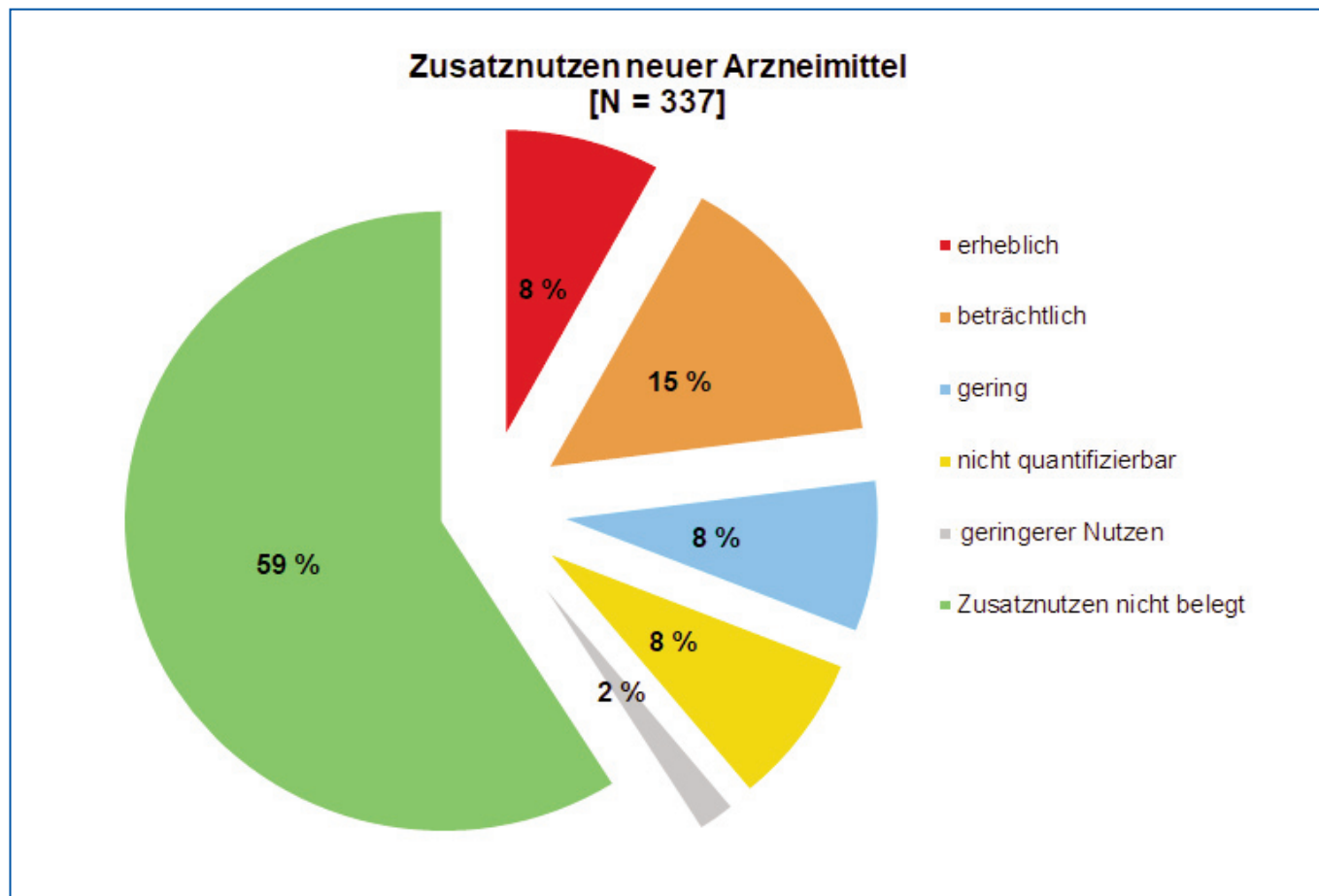


Abbildung 1: Ergebnisse der Bewertung des Zusatznutzens neuer Arzneimittel 2011–2019

### Evidenzgenerierung nach Zulassung: Illusion statt Lösung

Die Befürworter beschleunigter Zulassungen argumentieren, dass begrenzte Informationen zum Zeitpunkt des Markeintritts (und damit der Behandlung von Patienten) in Kauf genommen werden müssten, um einen schnellen Zugang zu innovativen Arzneimitteln zu ermöglichen. Dabei wird davon ausgegangen, dass die Erhebung von Daten nach der Zulassung den Nutzen für die Patienten zeigen wird.

Die Realität bestätigt diese Hoffnung nicht. Verschiedene systematische Untersuchungen der Evidenz, die nach Zulassung generiert wird, zeigen, dass die offenen Fragen in den wenigsten Fällen beantwortet werden. Auch die Erfahrungen innerhalb der Bewertungen nach dem AMNOG sind ernüchternd: Keine der zwischen 2011 und 2017 vom G-BA angeforderten Studien wurde durchgeführt.

### Auswirkungen auf Patienten und Gesundheitssysteme

Patienten und ihre Ärzte benötigen vollständige und unabhängige Informationen darüber, was sie von neuen Arzneimitteln erwarten können. Dazu gehören auch Informationen über den Verlauf der Erkrankung unter alternativen Behandlungsoptionen, ggf. einschließlich der Option, keine Behandlung durchzuführen. Angesichts der bestehenden Wissenslücken kann diese Information nicht zur Verfügung gestellt werden. Dadurch wird es für Patien-

ten in vielen Fällen unmöglich, Entscheidungen gemäß ihren Präferenzen zu treffen. Die Informationslücken schaden auch dem Gesundheitssystem, da sie Entscheidungen auf Systemebene und die Qualität der Versorgung beeinträchtigen.

### Neue Ansätze für die Arzneimittelentwicklung

Da Arzneimittelentwicklung, -zulassung, -erstattung und -preisbildung umfangreich reguliert werden, unterstreichen die bestehenden Probleme die Notwendigkeit, neue Wege zu gehen. Dazu werden aktuell verschiedene Ansätze diskutiert:

- Zulassungsbehörden sollten weniger verkürzte Entwicklungsprogramme akzeptieren, sondern zu robusten Evidenzanforderungen zurückkehren. Da die Entscheidungen über das Vorgehen von Zulassungsbehörden unmittelbare Auswirkungen auf Gesundheitssysteme haben, sollten alle Parteien, die Verantwortung für Gesundheitssysteme tragen, in strategische Entscheidungen im Zusammenhang mit der Zulassung eingebunden werden.
- Informationslücken zum Vergleich neuer Therapieoptionen mit Therapiestandards sollten durch die verpflichtende Durchführung aktiv kontrollierter Studien geschlossen werden. Die aktuelle Diskussion um eine europäische Regelung von HTA bietet eine Möglichkeit dazu.
- Erstattungs- und Preisbildungsentscheidungen sollten relevante Therapiefortschritte und eine sichere Entscheidungsgrundlage belohnen, nicht marginale Änderungen oder hoch unsichere Evidenz.
- Auf längere Sicht sollten die Verantwortlichen für die Gesundheitssysteme die Arzneimittelentwicklung aktiver gestalten. Dazu kann die Definition von relevanten Lücken in der Gesundheitsversorgung und die gezielte Förderung von Arzneimittelentwicklung in diesen Bereichen gehören. Entsprechende Ansätze existieren bereits für Antibiotika oder vernachlässigte Erkrankungen.
- Ein weiterer Vorschlag, die Effizienz, Qualität und Relevanz von Arzneimittelentwicklung zu verbessern, ist ein Open-Source-Model. Das Potenzial dieses Vorgehens wurde kürzlich von der EMA am Beispiel der Alzheimer-Erkrankung demonstriert und könnte anders als in diesem Beispiel über den Austausch von Informationen zwischen Zulassungsbehörden hinausgehen.

### Fazit

Die aktuellen Ergebnisse der Arzneimittelentwicklung in Europa sind unzureichend. Anstrengungen auf nationaler und europäischer Ebene sollten Ziele definieren, die sich am Bedarf der Gesundheitssysteme orientieren, und auf dieser Basis Entwicklungs-, Zulassungs- und Bewertungsprozesse von Arzneimitteln neu gestalten.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

Dr. Beate Wieseler, Köln  
beate.wieseler@iqwig.de

Dieser Artikel wurde am 15. Juli 2020 vorab online veröffentlicht.

# 10 Jahre frühe Nutzenbewertung nach AMNOG – Stellungnahmen der AkdÄ

## Einführung

Mit Wirkung zum 1. Januar 2011 ist das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) nach § 35a SGB V in Kraft getreten mit dem Ziel der Sicherstellung einer zweckmäßigen, qualitativ hochwertigen und wirtschaftlichen Arzneimittelversorgung in Deutschland. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat dadurch den Auftrag erhalten, den Zusatznutzen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen im Vergleich zum Therapiestandard zu bewerten. Die sogenannte „frühe“ Nutzenbewertung verpflichtet den pharmazeutischen Unternehmer (pU) seit dem 1. Januar 2011, unmittelbar nach Markteintritt eines erstattungsfähigen Arzneimittels mit neuem Wirkstoff den Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen (1). Bevor der G-BA einen Beschluss fasst, der Eingang in die Arzneimittel-Richtlinie nehmen wird und auf dessen Grundlage die Preisverhandlungen zwischen pU und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) beginnen, wird ein Stellungnahmeverfahren (schriftlich und mündlich) durchgeführt. Damit wird der Preis neu zugelassener, patentgeschützter Arzneimittel nur noch im ersten Jahr vom pU frei festgesetzt. Danach gilt ein zwischen pU und GKV-SV vereinbarter Erstattungsbetrag, der sich nach dem Ausmaß des Zusatznutzens des neuen Arzneimittels richtet.

Über den Ablauf des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung wurde in AVP 1/2016 berichtet: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201601/043h/>. Die unterschiedlichen Kategorien bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens eines Arzneimittels nach Nutzenbewertungsverordnung sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Unterschiedliche Kategorien nach Nutzenbewertungsverordnung (2)

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

ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

## Stellungnahmen der AkdÄ

Die AkdÄ wurde als Sachverständige der medizinischen Wissenschaft und Praxis vom G-BA als stellungnahmeberechtigte Organisation bestimmt (§ 92 Abs. 3a SGB V). Die AkdÄ-Stellungnahmen zu Verfahren der frühen Nutzenbewertung werden auf der Homepage der AkdÄ veröffentlicht (<https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/>) und am Tag der

## Literatur

- 1 Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/>.
- 2 Bickel B: Frühe Nutzenbewertung nach AMNOG und Auswirkungen auf die Vertragsärzte. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2016; 43: 43-47.

mündlichen Anhörung beim G-BA über den AkdÄ-Newsletter „AkdÄ News“ an die Abonnenten versendet. Zu ausgewählten versorgungsrelevanten Wirkstoffen findet sich nach Beschlussfassung durch den G-BA eine Zusammenfassung in AVP in der Rubrik „Update - Neue Arzneimittel“: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/>.

Die AkdÄ hat sich im Zeitraum vom 1. Januar 2011 bis zum 31. August 2020 an insgesamt 163 Verfahren beteiligt (siehe Tabelle 2). 2019 hat die AkdÄ 35 Stellungnahmen eingereicht, 2020 waren es in den ersten acht Monaten 17 Verfahren, eine Beteiligung an 5 weiteren ist geplant.

Legt man die Gesamtzahl der Verfahren beim G-BA von 581 zugrunde, liegt die durchschnittliche jährliche Beteiligung der AkdÄ bisher bei 29 % (siehe Abbildung 1).

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

Empfehlungen der AkdÄ für die Bewertung des Zusatznutzens sind Bestandteil der AkdÄ-Stellungnahmeverfahren und werden in einem Fazit festgehalten. Dabei resümierte die AkdÄ bei 47 % der 159 eingereichten Stellungnahmen den Zusatznutzen als nicht belegt (siehe Abbildung 3), wohingegen der G-BA diese Kategorie bei 41 % der 501 gefassten Entscheidungen beschloss (siehe Abbildung 4). In ihrem Fazit hat die AkdÄ bei 16 % ihrer Stellungnahmen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen empfohlen, der G-BA beschloss bei 19 % der Verfahren einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (siehe Abbildungen 3 und 4).

## 10 Jahre Verfahren der Nutzenbewertung

Das Verfahren der frühen Nutzenbewertung hat in den 10 Jahren seit seiner Einführung eine deutlich bessere Transparenz hinsichtlich der Ergebnisse von klinischen Studien implementiert, auf deren Basis neue Arzneimittel zugelassen wurden, und damit einen enormen Informationsgewinn bedingt, von dem alle im deutschen solidarisch finanzierten Gesundheitswesen profitieren: Patienten, Ärzte, Krankenversicherung (3). Mit dem Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (AM-VSG) wurde geregelt, dass die Beschlüsse des G-BA über den Nutzen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen zusammengefasst in die Verordnungssoftware der Arztpraxen implementiert werden. Ziel des gesetzlich eingeführten Arztinformationssystems (AIS) ist es, dass sich Ärzte im Praxisalltag direkt bei der Verordnung eines neuen Arzneimittels schnell und einfach über den Zusatznutzen informieren können (4). Vertragsärzte erhalten ab 1. Oktober 2020 in der Verordnungssoftware einen Hinweis, wenn für ein Arzneimittel ein Beschluss zur frühen Nutzenbewertung vorliegt. Unter anderem sind dabei Angaben über das Anwendungsgebiet, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der ZVT und Ergebnisse der klinisch relevanten Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse) erhältlich. Ein Hyperlink ermöglicht den direkten Zugriff auf den Beschluss auf der Internetseite des G-BA. Zudem sind Recherchen möglich, für welche Arzneimittel ein Beschluss zur frühen Nutzenbewertung vorliegt. Diese Arzneimittel können auch über den jeweils hinterlegten ICD-10-Code beziehungsweise den Namen des ICD-10-GM recherchiert werden (5).

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

4 <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen/856/>.

5 <https://www.kbv.de/html/praxisinformationen.php>.



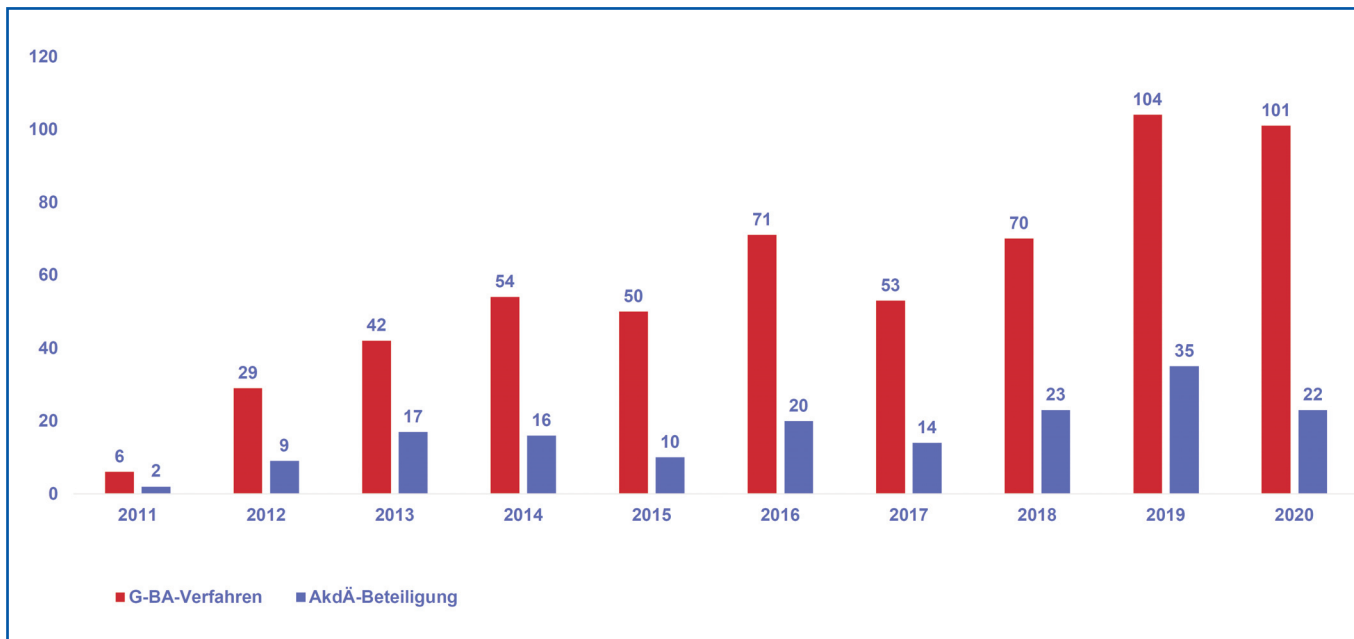


Abbildung 1: Jährliche Beteiligung der AkdÄ an den Verfahren der Nutzenbewertung (Angaben absolut und in %; Zeitraum: 1. Januar 2011 bis zum 31. Dezember 2020)

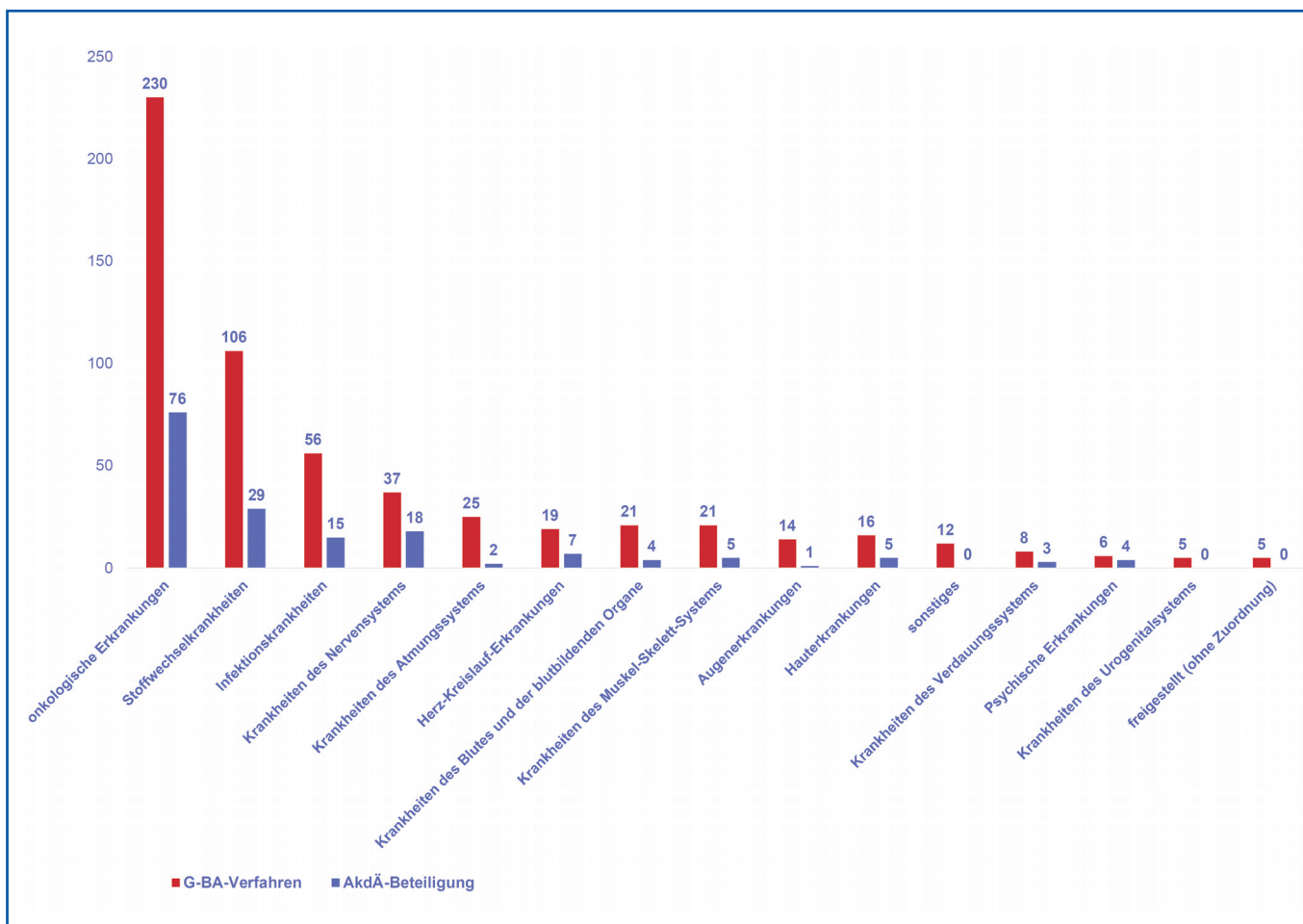


Abbildung 2: Beteiligung der AkdÄ an den Verfahren der Nutzenbewertung nach Therapiegebieten (Angaben absolut; Zeitraum: 1. Januar 2011 bis zum 31. Dezember 2020)

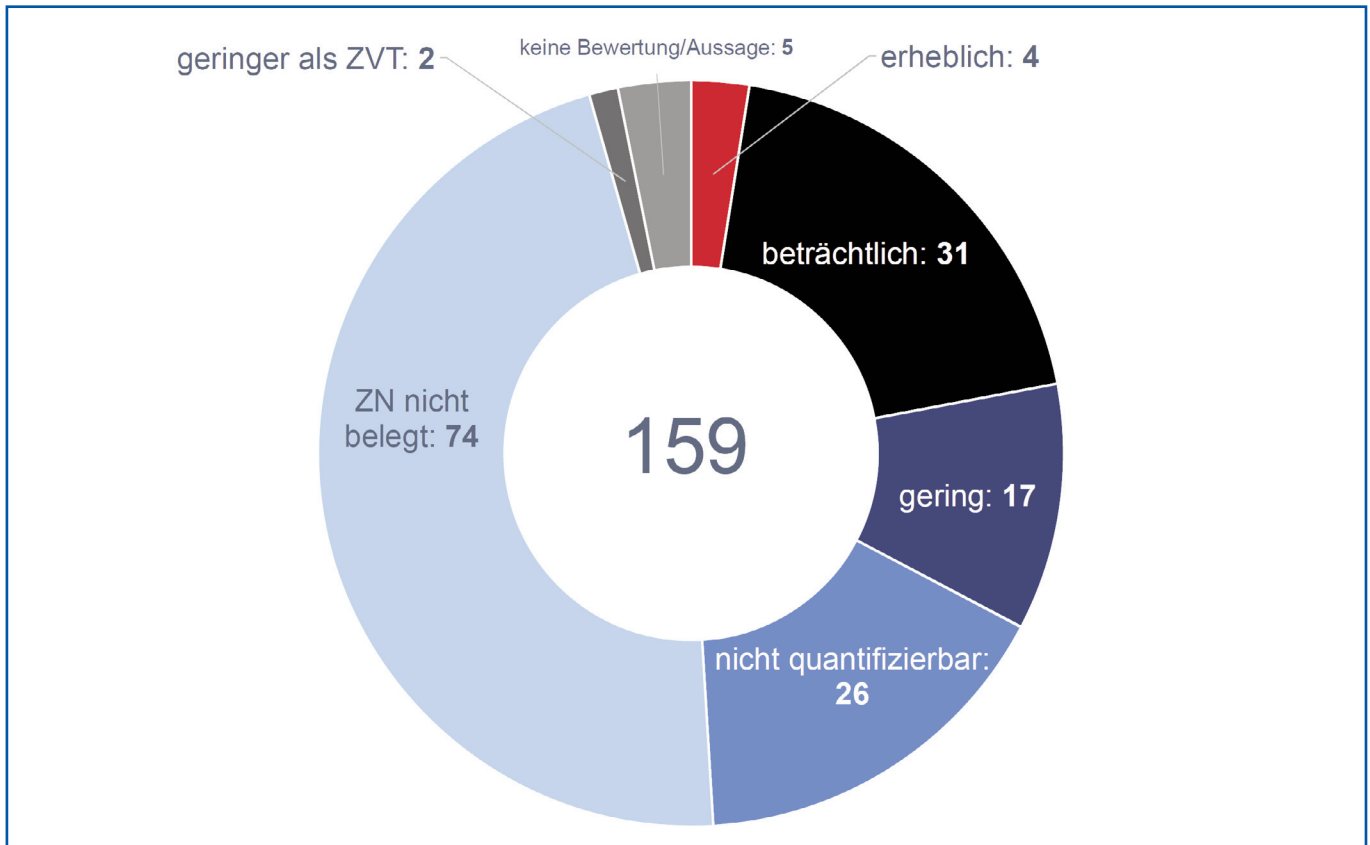


Abbildung 3: AkdÄ-Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens (Angaben absolut; höchste Zusatznutzenkategorie je Verfahren; Zeitraum: 1. Januar 2011 bis zum 15. September 2020; n = 159)

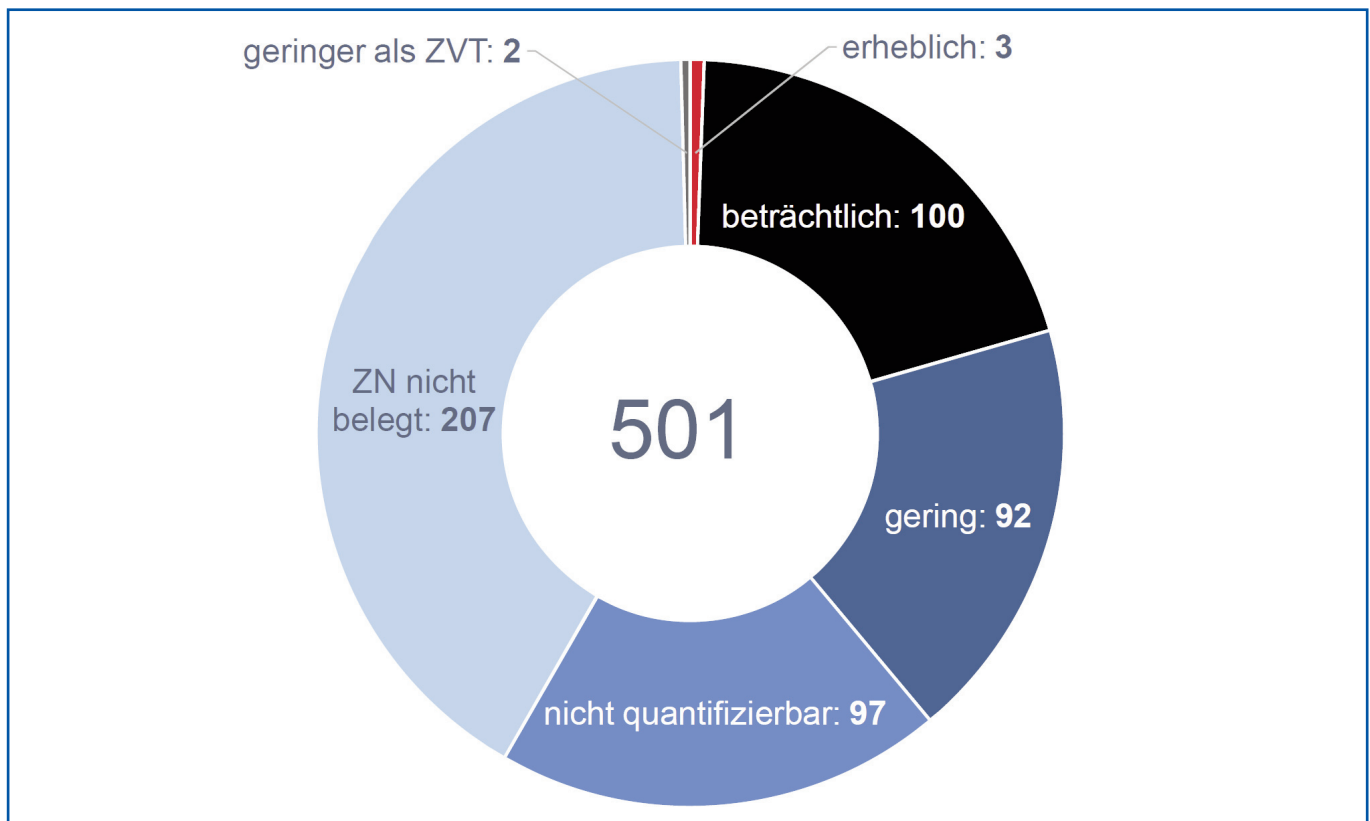


Abbildung 4: Beschlüsse des G-BA zum Ausmaß des Zusatznutzens (Angaben absolut; höchste Zusatznutzenkategorie je Verfahren; Zeitraum: 1. Januar 2011 bis zum 15. September 2020; n = 501)

**Tabelle 2: Verfahren der Nutzenbewertung, zu denen die AkdÄ eine Stellungnahme abgegeben hat (Zeitraum: 1. Januar 2011 bis zum 31. August 2020)**

Wirkstoff	Handelsname	Bewertungsverfahren	Indikation
Abirateronacetat	Zytiga®	nAWG	Prostatakarzinom (mCRPC), nach Androgenentzugstherapie, keine Indikation für Chemotherapie
		nAWG	Prostatakarzinom (mHSPC), Hochrisiko, Kombination mit Androgenentzugstherapie
Afatinib	Giotrif®		nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
		Neubewertung nach Fristablauf	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR-Mutation, EGFR-TKI-naive Patienten
Aflibercept	Eylea®		neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration
Aflibercept	Zaltrap®		Kolorektalkarzinom
Alectinib	Alecensa®	nAWG	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, Erstlinie
Alirocumab	Praluent®		Dyslipidämie
		erneute Nutzenbewertung §14	Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie
Andexanet alfa	Ondexya®		Aufhebung der medikamentösen Antikoagulation
Apalutamid	Erleada®		Prostatakarzinom (Hochrisiko-nmCRPC)
		nAWG	Prostatakarzinom (mHSPC), hormonsensitiv, Kombination mit Androgenentzugstherapie
Apixaban	Eliquis®		Prophylaxe venöser Thromboembolien
		nAWG	Behandlung und Prophylaxe von Venenthrombosen und Lungenembolien
		nAWG	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien
Atezolizumab	Tecentriq®	nAWG	kleinzelliges, fortgeschrittenes Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid; Erhaltungstherapie
		nAWG	Mammakarzinom, triple-negativ, PD-L1-Expression ≥1%
Avelumab	Bavencio®	nAWG	Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib
Axicabtagen-Ciloleucel	Yescarta®	Orphan Drug	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)
		Orphan Drug	primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (PMBCL)
Boceprevir	Victralis®		chronische Hepatitis C
Bosutinib	Bosulif®	nAWG	chronische myeloische Leukämie, Ph+, Erstlinie
Brigatinib	Alunbrig®		nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, nach Crizotinib-Vortherapie
Brodalumab	Kyntheum®		Plaque-Psoriasis
Cabazitaxel	Jevtana®		Prostatakarzinom, Docetaxel-Vorbehandlung, Kombination mit Prednison oder Prednisolon
Cabozantinib	Cabometyx®	nAWG	Leberzellkarzinom (Monotherapie)
Canagliflozin	Invokana®		Diabetes mellitus Typ 2
Cariprazin	Reagila®		Schizophrenie
Cemiplimab	Libtayo®		kutanes Plattenepithelkarzinom (Monotherapie)
Ceritinib	Zykadia®	Neubewertung nach Fristablauf	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, nach Crizotinib-Vortherapie
Cladribin	Mavenclad®		hochaktive schubförmige Multiple Sklerose (RMS)
Crizotinib	Xalkori®		nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
Dabrafenib	Tafinlar®	nAWG	Melanom, in Kombination mit Trametinib, BRAF-V600-Mutation, adjuvante Therapie
Daclatasvir	Daklinza®		chronische Hepatitis C

**Tabelle 2: Verfahren der Nutzenbewertung, zu denen die AkdÄ eine Stellungnahme abgegeben hat (Zeitraum: 1. Januar 2011 bis zum 31. August 2020) (Fortsetzung 1)**

Wirkstoff	Handelsname	Bewertungsverfahren	Indikation
Dapagliflozin	Forxiga®		Diabetes mellitus Typ 2
		erneute Nutzenbewertung §14	Diabetes mellitus Typ 2
		nAWG	Diabetes mellitus Typ 1
		erneute Nutzenbewertung §14	Diabetes mellitus Typ 2
Dapagliflozin/ Metformin	Xigduo®		Diabetes mellitus Typ 2
		erneute Nutzenbewertung §14	Diabetes mellitus Typ 2
		erneute Nutzenbewertung §14	Diabetes mellitus Typ 2
Daratumumab	Darzalex®	erneute Nutzenbewertung, Erstbewertung nAWG, Überschreitung 50 Mio.-EUR-Umsatzgrenze; Orphan Drug	Multiples Myelom, Monotherapie; neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mindestens eine Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason
Dimethylfumarat	Tecfidera®		schubförmig remittierende Multiple Sklerose (RRMS)
Dimethylfumarat	Skilarence®	nAWG	Plaques-Psoriasis
Dulaglutid	Trulicity®	erneute Nutzenbewertung §13	Diabetes mellitus Typ 2
Dupilumab	Dupixent®		atopische Dermatitis
		nAWG	Asthma bronchiale, ≥ 12 Jahre
Edoxaban	Lixiana®		Prophylaxe von thromboembolischen Ereignissen: 1. Prophylaxe von Schlaganfällen 2. Behandlung und Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien
Elbasvir/ Grazoprevir	Zepatier®		chronische Hepatitis C
Elotuzumab	Empliciti®		Multiples Myelom, mindestens eine Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
Emicizumab	Hemlibra®		Hämophilie A
			Hämophilie A, ohne Hemmkörper
Empagliflozin	Jardiance®		Diabetes mellitus Typ 2
		erneute Nutzenbewertung §14	Diabetes mellitus Typ 2
Empagliflozin/ Linagliptin	Glyxambi®		Diabetes mellitus Typ 2
Empagliflozin/ Metformin	Synjardy®		Diabetes mellitus Typ 2
Enzalutamid	Xtandi®		Prostatakarzinom (mCRPC), Progredienz während oder nach Docetaxelhaltiger Chemotherapie
		nAWG	Prostatakarzinom (mCRPC), nach Androgenentzugstherapie, keine Indikation für Chemotherapie
		Neubewertung nach Fristablauf	Prostatakarzinom (mCRPC), nicht metastasiert, Hochrisiko
Erenumab	Aimovig®		Migräne-Prophylaxe
Eribulin	Halaven®		Mammakarzinom
Ertugliflozin/ Sitagliptin	Stegglujan®		Diabetes mellitus Typ 2
Evolocumab	Repatha®	erneute Nutzenbewertung §14	primäre Hypercholesterinämie, gemischte Dyslipidämie
Extrakt aus Cannabis sativa	Sativex®	Neubewertung nach Fristablauf	Spastik bei Multipler Sklerose

**Tabelle 2: Verfahren der Nutzenbewertung, zu denen die AkdÄ eine Stellungnahme abgegeben hat (Zeitraum: 1. Januar 2011 bis zum 31. August 2020) (Fortsetzung 2)**

Wirkstoff	Handelsname	Bewertungsverfahren	Indikation
Fampridin	Fampyra®		Multiple Sklerose (Verbesserung der Gehfähigkeit)
Fidaxomicin	Difclir®		Clostridium-difficile-Infektionen
		nAWG	Clostridioides-difficile-Infektion, Kinder und Jugendliche
Fingolimod	Gilenya®		Multiple Sklerose
		Neubewertung nach Fristablauf	rasch fortschreitende schubförmig remittierende Multiple Sklerose (RRMS)
		nAWG	hochaktive schubförmig remittierende Multiple Sklerose, nach unzureichender Vorbehandlung (RRMS)
Fremanezumab	Ajovy®		Migräne-Prophylaxe
Galcanezumab	Emgality®		Migräne-Prophylaxe
Glecaprevir/ Pibrentasvir	Maviret®		chronische Hepatitis C
		nAWG	chronische Hepatitis C, jugendliche Patienten 12 bis < 18 Jahre
Ibrutinib	Imbruvica®	erneute Nutzenbewertung, Überschreitung 50 Mio-EUR-Umsatzgrenze; Orphan Drug	Mantelzell-Lymphom, Chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström
		nAWG; Orphan Drug	chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab
Idelalisib	Zydelig®		chronische lymphatische Leukämie, follikuläres Lymphom
		Neubewertung nach Fristablauf	chronische lymphatische Leukämie
Indacaterol/ Glycopyrronium	Ultibro/Xoterna Breezhaler®		COPD
Insulin degludec	Tresiba®	erneute Nutzenbewertung §13	Diabetes mellitus Typ 2
Ipilimumab	Yervoy®	nAWG	Melanom, Erstlinie
		nAWG	Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Nivolumab
Ixekizumab	Taltz®		Plaques-Psoriasis
		nAWG	Psoriasis-Arthritis
Larotrectinib	Vitrakvi®		solide Tumore, histologieunabhängig
Ledipasvir/ Sofosbuvir	Harvoni®		chronische Hepatitis C
Linaclohid	Constella®		Reizdarmsyndrom mit Obstipation
Linagliptin	Trajenta®	erneute Nutzenbewertung, Absatz 5b	Diabetes mellitus Typ 2
Lisdexamfetamindimesilat	Elvanse®		Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS), ≥ 6 bis < 18 Jahre
Lorlatinib	Lorviqua®		nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
Lumacaftor/ Ivacaftor	Orkambi®	nAWG	zystische Fibrose, homozygot F508del-Mutation im CFTR-Gen, ≥ 6 Jahre
		nAWG	zystische Fibrose, Patienten 2–5 Jahre
Lurasidon	Latuda®		Schizophrenie
Melatonin	Slenyto®		Schlafstörungen
Nalmefen	Selincro®		Reduktion des Alkoholkonsums bei Alkoholabhängigkeit

**Tabelle 2: Verfahren der Nutzenbewertung, zu denen die AkdÄ eine Stellungnahme abgegeben hat (Zeitraum: 1. Januar 2011 bis zum 31. August 2020) (Fortsetzung 3)**

Wirkstoff	Handelsname	Bewertungsverfahren	Indikation
Nivolumab	Nivolumab BMS	nAWG	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Plattenepithelhistologie, nach vorheriger Chemotherapie
	Opdivo®	nAWG	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Nicht-Plattenepithelhistologie, nach vorheriger Chemotherapie
		nAWG	Nierenzellkarzinom
		nAWG	Melanom (adjuvante Behandlung)
		Neubewertung nach Fristablauf	Melanom, BRAF-V600-WT, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab
			Melanom (Monotherapie)
		nAWG	Urothelkarzinom
		nAWG	Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab
Obinutuzumab	Gazyvaro®	nAWG; Orphan Drug	follikuläres Lymphom, Erstlinie
Ocrelizumab	Ocrevus®		Multiple Sklerose (RMS, PPMS)
Olaparib	Lynparza®	nAWG	Mammakarzinom, lokal fortgeschritten oder metastasiert
Opicapon	Ongentys®		Parkinson-Krankheit
Osimertinib	Targrisso®	Neubewertung nach Fristablauf	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, T790M-EGFR-Mutation
Palbociclib	Ibrance®		Mammakarzinom
		Neubewertung nach Fristablauf	Mammakarzinom, Patientenpopulation b1 und b2
Pembrolizumab	Keytruda®		Melanom
		nAWG	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nach vorheriger Chemotherapie
		nAWG	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie
		nAWG	Hodgkin-Lymphom (klassisches)
		nAWG	Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich
		nAWG	Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich, PD-L1-Expression $\geq$ 1%, Erstlinie, Monotherapie
		nAWG	Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich, PD-L1-Expression $\geq$ 1%, Erstlinie, Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie
		nAWG	Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib
Pertuzumab	Perjeta®		Mammakarzinom, HER2+, Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel
		nAWG	Mammakarzinom, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvanz, Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie
Pomalidomid	Imnovid®	nAWG; Orphan Drug	Multipl. Myelom
		erneute Nutzenbewertung, Überschreitung 50 Mio-EUR-Umsatzgrenze; Orphan Drug	Multipl. Myelom, mindestens 2 Vortherapien, Kombination mit Dexamethason
Ramucirumab	Cyramza®	nAWG	Kolorektalkarzinom
		nAWG	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
		nAWG	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR-Mutation, Erstlinie
Regorafenib	Stivarga®		Kolorektalkarzinom
		Neubewertung nach Fristablauf	Kolorektalkarzinom

**Tabelle 2: Verfahren der Nutzenbewertung, zu denen die AkdÄ eine Stellungnahme abgegeben hat (Zeitraum: 1. Januar 2011 bis zum 31. August 2020) (Fortsetzung 4)**

Wirkstoff	Handelsname	Bewertungsverfahren	Indikation
Ribociclib	Kiqali®	nAWG	Mammakarzinom, Kombination mit Fulvestrant / prä-, perimenopausale Frauen
Romosozumab	Evenity®	nAWG	Osteoporose (postmenopausale Frauen)
Ruxolitinib	Jakavi®	erneute Nutzenbewertung, Überschreitung 50 Mio-EUR-Umsatzgrenze; Orphan Drug	Myelofibrose
Sacubitril/ Valsartan	Entresto®		symptomatische, chronische Herzinsuffizienz
Saxagliptin	Onglyza®	Bestandsmarkt	Diabetes mellitus Typ 2
		nAWG	Diabetes mellitus Typ 2, Monotherapie
		Neubewertung nach Fristablauf	Diabetes mellitus Typ 2, Kombinationstherapie
Saxagliptin/ Metformin	Komboglyze®		Diabetes mellitus Typ 2
		Neubewertung nach Fristablauf	Diabetes mellitus Typ 2
Simeprevir	Olysio®		chronische Hepatitis C
Siponimod	Mayzent®		sekundäre progrediente Multiple Sklerose
Sitagliptin	Januvia®, Xelvia®	Bestandsmarkt	Diabetes mellitus Typ 2
		Neubewertung nach Fristablauf, Bestandsmarkt	Diabetes mellitus Typ 2, Mono- oder Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoff oder PPARγ
Sofosbuvir	Sovaldi®		chronische Hepatitis C
		nAWG	chronische Hepatitis C, 12 bis < 18 Jahre
Sofosbuvir/ Velpatasvir	Epclusa®		chronische Hepatitis C
Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir	Vosevi®		chronische Hepatitis C
Talazoparib	Tanzenna®		Mammakarzinom, BRCA1/2-Mutation, HER2–
Telaprevir	Incivo®		chronische Hepatitis C
Tenofovir- alafenamid	Vemlidy®		chronische Hepatitis B
Teriflunomid	Aubagio®		schubförmig remittierende Multiple Sklerose (RRMS)
Ticagrelor	Brilique™		Prävention atherothrombotischer Ereignisse
	Brilique®	nAWG	Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Myokardinfarkt und hohem Risiko für ein atherothrombotisches Ereignis
Tofacitinib	Xeljanz®	nAWG	Colitis ulcerosa
		nAWG	Psoriasis-Arthritis
Trametinib	Mekinist®	nAWG	Melanom, in Kombination mit Dabrafenib, BRAF-V600-Mutation, adjuvante Therapie
Trastuzumab Emtansin	Kadcyla®		Mammakarzinom, HER2+, vorbehandelte Patienten
Vandetanib	Caprelsa®		Schilddrüsenneoplasien
Vemurafenib	Zelboraf®		Melanom

**Tabelle 2: Verfahren der Nutzenbewertung, zu denen die AkdÄ eine Stellungnahme abgegeben hat (Zeitraum: 1. Januar 2011 bis zum 31. August 2020) (Fortsetzung 5)**

Wirkstoff	Handelsname	Bewertungsverfahren	Indikation
Venetoclax	Venclyxto®	Aufhebung des Orphan-Drug-Status	chronische lymphatische Leukämie
		nAWG	chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab
		nAWG	chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab
Vigabatrin	Kigabeq®		Epilepsie
			West-Syndrom
Vildagliptin	Galvus®, Jalra®, Xiliarx®		Diabetes mellitus Typ 2

5-FU: 5-Fluorouracil; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; nAWG: neues Anwendungsgebiet; nmCRPC: nicht metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; PPMS: primär progrediente Multiple Sklerose; RMS: schubförmige Multiple Sklerose (relapsing); RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting).

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin  
info@akdae.de

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



# Übersicht über Risikoinformationen der AkdÄ aus dem Jahre 2019

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) informiert mit dem Newsletter *Drug Safety Mail* (DSM) über aktuelle Themen der Arzneimittelsicherheit wie z. B. Rote-Hand-Briefe. Auch Hinweise von deutschen und anderen Behörden oder Institutionen sowie Empfehlungen, die sich aus der Bearbeitung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen ergeben, werden durch die DSM an die Ärzteschaft weitergegeben. Seit Mitte 2019 werden zusätzlich Änderungen der Fachinformation im Zusammenhang mit Arzneimittelrisiken über diesen Weg mitgeteilt. Derzeit erhalten über 20.000 Abonnenten den kostenfreien Newsletter (Anmeldung [hier](#)). In der vorliegenden Übersicht werden die Risikoinformationen aus dem Jahr 2019 zusammengefasst:

Köberle, U.  
Stammschulte T.  
Gundert-Remy, U.

Um die Lesbarkeit zu verbessern, wurden vier Gruppen von Risikoinformationen gebildet:

## 1. Risikoinformationen von allgemeiner Wichtigkeit (Tabelle 1):

Für die Klassifizierung als Risikoinformation von allgemeiner Wichtigkeit wurde angenommen, dass die Anzahl behandelter Patienten hoch ist und das Arzneimittel nicht überwiegend von spezialisierten Fachärzten verordnet wird. Es handelt sich überwiegend um Risiken mit potenziell schwerwiegenden Folgen.

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

In dieser Kategorie werden ähnliche Informationen aufgeführt wie in der vorigen Kategorie, mit dem Unterschied, dass es sich um Arzneimittel handelt, die vermutlich überwiegend von spezialisierten Fachärzten verordnet werden.

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

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

4. Die sonstigen Risikoinformationen (Tabelle 4) umfassen DSM, die sich keiner der oben genannten Kategorien zuordnen lassen, die nur für einen kleinen Teil der Ärzte/Patienten relevant sind, die inzwischen überholt sind (z. B. Chargenrückrufe) und ähnliche Informationen.

Im Jahr 2019 wurden 68 Drug Safety Mails versendet. 21 wurden Kategorie 1 zugeordnet (siehe Tabelle 1), 21 der Gruppe 2 (s. Tabelle 2). Sechs Informationen beziehen sich auf die Empfehlungen des PRAC zu Änderungen des Wortlauts der Produktinformationen (siehe Tabelle 3). 20 DSM wurden den sonstigen Informationen zugeordnet (siehe Tabelle 4). In den Tabellen werden die wichtigsten Inhalte der Risikoinformationen zusammengefasst. In Klammern am Ende der Überschrift wird angegeben, auf welcher zugrunde liegenden Information die jeweilige Drug Safety Mail basiert (z. B. Rote-Hand-Brief [RHB], Fallbericht [FB] oder Information einer anderen Institution). Auf weiterführende Informationen (webbasiert) wird verwiesen.

Tabelle 1: Risikoinformationen von allgemeiner Wichtigkeit

<b>1. Hormonelle Kontrazeptiva: Suizidalität als Folge einer Depression (RHB)</b>	
Depressive Verstimmungen und Depressionen sind als Nebenwirkung hormoneller Kontrazeptiva bekannt. Da sie ein Risikofaktor für Suizidalität sind, wurde ein neuer Warnhinweis in die Produktinformationen aufgenommen. Wenn Stimmungsschwankungen oder depressive Symptome auftreten, sollten betroffene Frauen ihren Arzt kontaktieren.	DSM 2019-02; RHB vom 21.01.2019
<b>2. SGLT-2-Hemmer: Fournier-Gangrän (nekrotisierende Fasziiitis des Perineums) (RHB)</b> (Antidiabetika)	
Unter Behandlung mit SGLT-2-Hemmern (Dapagliflozin, Empagliflozin, Ertugliflozin; Kombinationen) kann eine Fournier-Gangrän (nekrotisierende Fasziiitis des Perineums) auftreten. Patienten sollten sich umgehend in ärztliche Behandlung begeben, wenn starke Schmerzen, Druckschmerzen, Erytheme oder Schwellungen im Genitalbereich oder im Bereich des Perineums auftreten und diese mit Fieber oder Unwohlsein einhergehen.	DSM 2019-03; RHB vom 21.01.2019 (siehe auch DSM 2019-64: SGLT-2-Hemmer: diabetische Ketoazidose)
<b>3. Carbimazol, Thiamazol: Akute Pankreatitis, Empfehlung zur Kontrazeption (RHB)</b> (Thyreostatika)	
Bei akuter Pankreatitis sollte die Behandlung mit Carbimazol und Thiamazol sofort beendet und eine erneute Exposition vermieden werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung wirksame Methoden der Kontrazeption anwenden. Anwendung in der Schwangerschaft nur nach strenger individueller Nutzen-Risiko-Bewertung.	DSM 2019-08; RHB vom 06.02.2019
<b>4. Pivmecillinam: Falsch-positives Neugeborenen-Screening nach Anwendung in der Schwangerschaft (FB)</b> (Antibiotikum; Anwendung u.a. akute unkomplizierte Zystitis in Schwangerschaft)	
Die Einnahme von Pivmecillinam kurz vor der Geburt kann zu falsch-positiven Befunden im Neugeborenen-Screening auf Isovalerialanazidämie (einer potenziell lebensbedrohlichen angeborenen Stoffwechselerkrankung) führen.	DSM 2019-10; Bekanntgabe vom 01.03.2019
<b>5. Brivudin und 5-Fluoropyrimidine: Potenziell lebensbedrohliche Interaktion (FB)</b> (Brivudin: Behandlung des Herpes zoster; 5-Fluorouracil [5-FU], Capecitabin, Tegafur: antineoplastisch wirksam; Flucytosin: Antimykotikum)	
5-Fluoropyrimidine dürfen nicht gleichzeitig mit sowie bis vier Wochen nach Brivudin angewendet werden, da eine Akkumulation von 5-FU und verstärkte Toxizität auftreten können.	DSM 2019-11 (siehe auch DSM 2020-31; RHB vom 12.05.2020)
<b>6. Tofacitinib (Xeljanz®): Risiko von Lungenembolien (RHB)</b> (Behandlung von rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Colitis ulcerosa)	
Mehrere Rote-Hand-Briefe informieren über das dosisabhängige Risiko von Lungenembolien und erhöhter Mortalität im Zusammenhang mit Tofacitinib sowie über ein erhöhtes Risiko schwerwiegender Infektionen.	DSM 2019-16; DSM 2019-32 (siehe auch DSM 2020-17; RHB vom 20.03.2020)
<b>7. Fluorchinolone: Anwendungsbeschränkung (RHB)</b> (Antibiotika)	
Die Anwendung von Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin und Ofloxacin kann zu möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen des Bewegungsapparates sowie des peripheren und zentralen Nervensystems führen. Fluorchinolone sollen daher u.a. nicht als Mittel erster Wahl zur Behandlung leichter bis mittelschwerer Infektionen angewendet werden.	DSM 2019-17; RHB vom 08.04.2019 (siehe auch DSM 2019-40: Fluorchinolone: prophylaktische Anwendung bei urologischen Eingriffen)
<b>8. Domperidon: Maßnahmen zur Minimierung kardialer Risiken (RHB)</b> (Behandlung von Übelkeit, Erbrechen)	
Erinnerung an kardiale Risiken (QTc-Verlängerung, Torsade-de-Pointes-Tachykardien, schwerwiegende ventrikuläre Arrhythmien und plötzlicher Herztod) sowie risikomindernde Maßnahmen. Unter anderem sollte Domperidon in der niedrigsten wirksamen Dosis über einen möglichst kurzen Zeitraum eingenommen werden.	DSM 2019-22; RHB vom 29.04.2019 (siehe auch DSM 2014-21)
<b>9. ACE-Hemmer: Kein Kausalzusammenhang mit Lungenkrebs (EMA)</b> (Behandlung z. B. von Hypertonie, Herzinsuffizienz)	
In einer epidemiologischen Studie war über ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko im Zusammenhang mit ACE-Hemmern berichtet worden. Daher hat die EMA das Risiko überprüft und sieht derzeit keine ausreichende Evidenz für einen kausalen Zusammenhang und keinen Handlungsbedarf.	DSM 2019-23

<b>10. Biotin: Risiko falscher Ergebnisse von Laboruntersuchungen (RHB)</b> (Prophylaxe/Therapie von Biotinmangel)	
Biotin kann bei bestimmten Laboruntersuchungen zu verfälschten Ergebnissen führen. Dies stellt ein Risiko für verzögerte/falsche Diagnosestellung und für unnötige oder ausbleibende Behandlung dar.	DSM 2019-28; RHB vom Mai 2019
<b>11. Methadon: Sturzgefahr (FB)</b> (Opioid-Analgetikum, Substitution bei Opiatabhängigkeit)	
Die hinsichtlich ihrer Wirksamkeit nicht belegte Tumorbehandlung mit Methadon kann schwerwiegende Folgen haben. Patienten sind sturzgefährdet und Frakturen können durch die analgetische Wirkung verschleiert werden. Dies sollte bei der Off-Label-Anwendung in der Tumorthherapie bedacht werden.	DSM 2019-30; Bekanntgabe vom 17.05.2019
<b>12. Omega-3-Fettsäuren: Keine Zulassung mehr zur Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt (BfArM)</b>	
In einem europäischen Risikobewertungsverfahren zu Omega-3-Fettsäuren war das Nutzen-Risiko-Verhältnis in der Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt negativ. Sie sind in dieser Indikation nicht länger zugelassen.	DSM 2019-35
<b>13. Febuxostat: Erhöhte Mortalität (RHB)</b> (Vorbeugung/Behandlung einer Hyperurikämie)	
Bei Patienten mit Gicht und schwerer kardiovaskulärer Vorerkrankung wurde bei Behandlung mit Febuxostat eine höhere Mortalität beobachtet als unter Allopurinol. Bei Patienten mit schwerer kardiovaskulärer Erkrankung (z. B. Myokardinfarkt, Schlaganfall, instabile Angina pectoris) sollte Febuxostat vermieden werden, es sei denn, es bestehen keine anderen Therapiemöglichkeiten.	DSM 2019-36; RHB vom 27.06.2019
<b>14. Shingrix®: Herpes zoster nach Impfung (FB)</b> (Impfung zur Vorbeugung von Herpes zoster und postzosterischer Neuralgie)	
Es liegen Fallberichte eines Herpes zoster sowie bullöser Hautveränderungen in engem zeitlichen Zusammenhang nach Shingrix®-Impfung vor. Das PEI bittet Ärzte um Teilnahme an einer Studie, die solche Fälle näher untersucht.	DSM 2019-46 (siehe auch <a href="#">DSM 2020-27</a> : Studie des PEI – Aufruf zur Teilnahme; Bekanntgabe vom 26.06.2020)
<b>15. Retinoide: Teratogenität und neuropsychiatrische Erkrankungen (RHB)</b> (orale oder topische Behandlung verschiedener Haut- bzw. onkologischer Erkrankungen)	
Aktualisierte Hinweise zu Teratogenität und neuropsychiatrischen Erkrankungen im Zusammenhang mit Retinoiden (Acitretin, Adapalen, Alitretinoin, Bexaroten, Isotretinoin, Tazaroten, Tretinoin).	DSM 2019-50; RHB vom 03.09.2019
<b>16. Emerade®: Aktivierungsfehler (RHB)</b> (Pen zur Notfallbehandlung von Anaphylaxie)	
Einige Emerade® Fertiggins (Epinephrin) konnten bei der Anwendung durch Patienten nicht aktiviert und somit kein Epinephrin (Adrenalin) abgegeben werden. Fertiggins dürfen nicht Temperaturen über 25 °C ausgesetzt werden. Patienten sollten jederzeit zwei Emerade® Fertiggins bei sich tragen.	DSM 2019-55; DSM 2019-68; RHB vom 09.12.2019 (siehe auch <a href="#">DSM 2020-10</a> ; RHB vom 20.02.2020)
<b>17. Montelukast: Neuropsychiatrische Reaktionen (MHRA)</b> (Behandlung von Asthma)	
Bei Behandlung mit Montelukast sollte auf neuropsychiatrische Reaktionen geachtet werden und ggf. unverzüglich medizinischer Rat eingeholt werden.	DSM 2019-59; Information des MHRA vom 19.09.2019
<b>18. SGLT-2-Inhibitoren: Diabetische Ketoazidose (PRAC)</b> (Antidiabetika)	
Die Behandlung mit Dapagliflozin und Empagliflozin (sowie Kombinationen) sollte unterbrochen werden soll, wenn Patienten aufgrund eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer akuten schweren Erkrankung hospitalisiert werden. Hintergrund sind seltene Fälle diabetischer Ketoazidosen, die unter Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren auftreten können.	DSM 2019-64 (siehe auch <a href="#">Bekanntgabe vom 21.09.2018</a> ; <a href="#">Informationsbrief vom 14.03.2016</a> )
<b>19. Methotrexat: Dosierungsfehler (RHB)</b> (wöchentliche Anwendung bei rheumatoider Arthritis, Psoriasis, M. Crohn)	
Bei Autoimmunerkrankungen wird Methotrexat einmal wöchentlich angewendet. Die versehentliche tägliche Anwendung kann fatale Folgen haben.	DSM 2019-65; RHB vom 25.11.2019
BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; DSM – Drug Safety Mail; EMA – European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur); FB – Fallbericht; MHRA – Medicines and Healthcare Regulatory Agency (Britische Arzneimittelbehörde); PEI – Paul-Ehrlich-Institut; PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz); RHB – Rote-Hand-Brief.	

Tabelle 2: Risikoinformationen mit besonderer Relevanz für einzelne Fachgebiete

Angiologie	
<b>1. Paclitaxel-beschichtete Stent/Ballone bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit, pAVK: erhöhte Mortalität (BfArM)</b>	
Bei Patienten mit femoropoplitealen Stenosen bei pAVK zeigte eine Metaanalyse eine erhöhte Mortalität nach Anwendung von Paclitaxel-beschichteten Stents und Ballonen. Die Datenlage ist unzureichend für eine abschließende Bewertung. Das BfArM empfiehlt vorsorglich, das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei jedem Patienten sorgfältig abzuwägen und die Patienten über das Risiko aufzuklären.	DSM 2019-07; DSM 2019-38
Gastroenterologie	
<b>2. Direkt wirkende antivirale Arzneimittel zur Behandlung der Hepatitis C: Hypoglykämie (MHRA)</b>	
Die Behandlung kann durch die rasche Abnahme der Viruslast zu einer verbesserten Stoffwechselsituation bei Diabetikern führen. Wenn die Diabetesmedikation unverändert fortgeführt wird, können Hypoglykämien auftreten.	DSM 2019-06; Information des MHRA vom 18.12.2018
Hämatologie/Onkologie	
<b>3. Daratumumab: Reaktivierung von Hepatitis B (RHB) (Behandlung des Multiplen Myeloms)</b>	
Es liegen Berichte über eine Reaktivierung von Hepatitis-B-Virus vor (zumeist in den ersten sechs Monaten der Behandlung). Vor Behandlungsbeginn soll der HBV-Status bestimmt werden.	DSM 2019-34; RHB vom 17.06.2019
Kardiologie	
<b>4. Direkte orale Antikoagulanzen: Anwendung bei Antiphospholipid-Syndrom nicht empfohlen (RHB)</b>	
Die Anwendung von Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban bei Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom wird nicht empfohlen, insbesondere nicht bei Hochrisikopatienten, die in allen drei Antiphospholipid-Tests (Lupus-Antikoagulans, Anti-Cardiolipin-Antikörper, Anti-Beta-2-Glykoprotein-1-Antikörper) positiv getestet wurden.	DSM 2019-31; RHB vom 23.05.2019
Rheumatologie	
<b>5. Belimumab: Schwerwiegende psychiatrische Ereignisse (RHB) (Zusatztherapie bei systemischem Lupus erythematodes)</b>	
Eine Studie zeigte ein erhöhtes Risiko z. B. für Depression, Suizidalität (einschl. vollendetem Suizid), Selbstverletzung. Das individuelle Risiko sollte vor der Verordnung bewertet und Patienten diesbezüglich beobachtet werden.	DSM 2019-14; RHB vom 27.03.2019
<b>6. Tocilizumab: Schwere Leberschäden, einschließlich Leberversagen (RHB) (Anwendung u. a. bei rheumatologischen Erkrankungen)</b>	
Es wurden Fälle von schwerwiegenden arzneimittelinduzierten Leberschäden beobachtet, die in einigen Fällen eine Lebertransplantation erforderten. ALT (GPT) und AST (GOT) sollten regelmäßig kontrolliert werden.	DSM 2019-37; RHB vom 26.06.2019
Infektiologie	
<b>7. Dolutegravir: Risiko von Fehlbildungen bei Anwendung in der Schwangerschaft (EMA) (Behandlung von HIV-Infektionen)</b>	
Erhöhte Inzidenz von Neuralrohrdefekten bei Anwendung zum Zeitpunkt der Konzeption. Anwendung während des ersten Trimenons nur, wenn keine Alternative verfügbar ist. Anwendung im zweiten/dritten Trimenon nur, wenn der erwartete Nutzen das Risiko für den Fetus rechtfertigt.	DSM 2019-09 (siehe auch RHB vom 01.06.2018)
<b>8. Elvitegravir, Cobicistat in der Schwangerschaft: Therapieversagen, Mutter-Kind-Übertragung (RHB) (Behandlung von HIV-Infektionen)</b>	
Die Plasmakonzentrationen von Cobicistat und Elvitegravir können im zweiten/dritten Trimenon verringert sein, wodurch das Risiko für Therapieversagen und eine Mutter-Kind-Übertragung der HIV-Infektion erhöht sein kann. Während der Schwangerschaft soll keine Behandlung mit Cobicistat und Elvitegravir begonnen und ggf. auf eine alternative Behandlung umgestellt werden.	DSM 2019-13; RHB vom 26.03.2019
<b>9. Linezolid: Interaktion mit serotonergen Substanzen (FB) (Antibiotikum)</b>	
Linezolid ist ein nicht-selektiver Hemmer der Monoaminoxidase, die wichtig für den Abbau biogener Amine wie Serotonin, Dopamin, Noradrenalin ist. Die gleichzeitige Gabe von serotonergen Substanzen (z. B. bestimmte Antidepressiva) ist wegen der Gefahr eines Serotonin-Syndroms kontraindiziert, es sei denn, die Kombination ist lebensnotwendig.	DSM 2019-39

Dermatologie	
<b>10. Dupilumab: Rezidiv eines Morbus Crohn (FB)</b> (Behandlung von atopischer Dermatitis, Asthma)	
Im Zusammenhang mit Dupilumab wurde ein Fall eines schweren Rezidivs eines Morbus Crohn berichtet. Auf Grund pathophysiologischer Überlegungen sollte Dupilumab bei Patienten mit zusätzlichen Erkrankungen mit Th1-Dominanz wie z. B. entzündlichen Darmerkrankungen mit Vorsicht angewendet werden.	DSM 2019-56; Bekanntgabe vom 18.10.2019
Gynäkologie	
<b>11. Ondansetron: Orofaziale Fehlbildungen bei Anwendung im ersten Trimenon (RHB)</b> (Behandlung/Prophylaxe von Übelkeit, Erbrechen bei Zytostatika- und Strahlentherapie sowie postoperativ)	
Es wird vermutet, dass Ondansetron bei Anwendung im ersten Trimenon der Schwangerschaft orofaziale Fehlbildungen verursachen kann und sollte daher in diesem Zeitraum nicht angewendet werden.	DSM 2019-53; RHB vom Oktober 2019
<b>12. Generische Östrogen- und Gestagen-haltige Vaginalringe: Risiko von Ringbrüchen (AMK)</b> (Kontrazeptivum)	
Im Zusammenhang mit generischen Vaginalringen wurde gegenüber den Originator-Ringen unerwartet häufig über Ringbrüche berichtet. Bei Bruch eines Vaginalrings sollte so schnell wie möglich ein neuer eingesetzt werden. Anwenderinnen sollten zudem sieben Tage lang eine zusätzliche Verhütungsmethode anwenden.	DSM 2019-57 (siehe auch <a href="#">Information des BfArM vom 01.04.2020</a> )
Neurologie / Psychiatrie	
<b>13. Alemtuzumab: Anwendungsbeschränkungen (RHB)</b> (Behandlung der Multiplen Sklerose)	
Nach einer Nutzen-Risiko-Bewertung von Alemtuzumab hat die EMA abschließend die Anwendung eingeschränkt. Die Gegenanzeigen wurden aktualisiert sowie risikomindernde Maßnahmen eingeführt.	DSM 2019-20; DSM 2019-60; DSM 2020-03; RHB vom Januar 2020
<b>14. Modafinil: Risiko angeborener Fehlbildungen (RHB)</b> (Behandlung exzessiver Schläfrigkeit bei Narkolepsie)	
Basierend auf Fallberichten wird vermutet, dass Modafinil zu schweren angeborenen Fehlbildungen führen kann. Es sollte daher nicht in der Schwangerschaft angewendet werden.	DSM 2019-26; RHB vom 09.05.2019
<b>15. Fingolimod: Kontraindikation in der Schwangerschaft (RHB)</b> (Behandlung der Multiplen Sklerose)	
Bei Anwendung von Fingolimod in der Schwangerschaft besteht ein erhöhtes Risiko für fötale Fehlbildungen. Daher ist Fingolimod während der Schwangerschaft kontraindiziert sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütungsmethode anwenden.	DSM 2019-49; RHB vom 02.09.2019
Pädiatrie	
<b>16. Mecasermin: gutartige und bösartige Neoplasien (RHB)</b> (Langzeitbehandlung von Wachstumsstörungen bei schwerem primärem IGF-1-Mangel)	
Aufgrund von Berichten von gut- und bösartigen Neoplasien bei Kindern und Jugendlichen ist Mecasermin kontraindiziert bei aktiver Neoplasie, Verdacht auf Neoplasie oder bei erhöhtem Risiko für Neoplasien.	DSM 2019-67; RHB vom 02.12.2019
<b>17. Parenterale Ernährung: Lichtschutz</b>	
Arzneimittel zur parenteralen Ernährung, die Aminosäuren und/oder Fettemulsionen enthalten, sollen während der Verabreichung an Neugeborene und Kinder unter zwei Jahren vor Licht geschützt werden (Behältnisse und Infusionsbestecke). Ansonsten können Abbauprodukte entstehen, die bei Frühgeborenen schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen können.	DSM 2019-48; RHB vom 02.09.2019
Urologie	
<b>18. Elmiron® (Pentosanpolysulfat-Natrium): Pigmentäre Makulopathie (RHB)</b> (Behandlung von chronischen Blasenschmerzen)	
Vor allem nach Langzeitanwendung wurde über pigmentäre Makulopathie berichtet. Patienten sollten regelmäßig augenärztlich untersucht werden und bei Veränderungen des Sehvermögens unverzüglich einen Arzt aufsuchen.	DSM 2019-42; RHB vom 18.07.2019

**19. Fluorchinolone: Prophylaktische Anwendung bei urologischen Eingriffen (EMA)**  
 (Antibiotika)

Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin und Ofloxacin sind in Deutschland nicht zur prophylaktischen Anwendung im Rahmen von Operationen oder chirurgischen Eingriffen im Urogenitalsystem (z. B. transrektale Prostatabiopsie) zugelassen. Der Einsatz in diesen Indikationen ist somit ein Off-Label-Use.

DSM 2019-40;  
 (siehe auch DSM 2019-17:  
 Fluorchinolone:  
 Anwendungsbeschränkungen)

AMK – Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker; BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; DSM – Drug Safety Mail; EMA – European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur); FB – Fallbericht; MHRA – Medicines and Healthcare Regulatory Agency (Britische Arzneimittelbehörde); RHB – Rote-Hand-Brief.

**Tabelle 3: Informationen zur Änderung des Wortlauts in der Fachinformation**

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Bekannt gewordenes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
<b>PRAC-Sitzung vom 13. bis 16. Mai 2019</b> DSM 2019-41; Information der EMA vom 11.06.2019		
Clodidogrel; Clodidogrel, Acetylsalicylsäure	4.5 Wechselwirkungen	Wechselwirkungen mit einer geboosterten antiviralen Therapie des humanen Immundefizienzvirus (HIV), die zu einer unzureichenden Hemmung der Thrombozytenaggregation führen
Pantoprazol	4.8 Nebenwirkungen	mikroskopische Kolitis
Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI); selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	4.4 Warnhinweise	persistierende sexuelle Funktionsstörung nach Absetzen von Arzneimitteln
Sertralin	4.8 Nebenwirkungen	Makulopathie
<b>PRAC-Sitzung vom 11. bis 14. Juni 2019</b> DSM 2019-43; Information der EMA vom 08.07.2019		
Loperamid	4.4 Warnhinweise 4.9 Überdosierung	Brugada-Syndrom im Zusammenhang mit Loperamid-Missbrauch (siehe auch DSM 2016-19)
Propylthiouracil	4.6 Schwangerschaft, Stillzeit	Risiko angeborener Anomalien
Rivaroxaban	4.4 Warnhinweise	vorzeitige Beendigung der GALILEO-Studie bei Patienten, denen durch eine Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) eine künstliche Herzklappe eingesetzt wurde
Secukinumab	4.8 Nebenwirkungen	generalisierte exfoliative Dermatitis
Sulfasalazin	4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen	Beeinflussung von Labortests mit NADH/NADP
Temozolomid	4.8 Nebenwirkungen	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Topiramat	4.8 Nebenwirkungen	Uveitis
<b>PRAC-Sitzung vom 8. bis 11. Juli 2019</b> DSM 2019-44; Information der EMA vom 05.08.2019		
Parenterale Ernährungsprodukte, die Aminosäuren und/oder Lipide mit oder ohne Zugabe von Vitaminen und/oder Spurenelementen enthalten	4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung 4.4 Warnhinweise u. a.	unerwünschte Ereignisse bei Neugeborenen durch Verabreichung von Lösungen, die nicht ausreichend vor Lichtexposition geschützt wurden (siehe auch DSM 2019-48)
Mesalazin	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Einnahme kann zur Bildung von Nierensteinen führen
Ondansetron	4.6 Schwangerschaft	Geburtsfehler nach Exposition im ersten Trimenon der Schwangerschaft (siehe auch DSM 2019-53)
Systemische VEGF-Hemmer (Axitinib, Lenvatinib, Sunitinib, Aflibercept, Bevacizumab, Cabozantinib, Nintedanib, Pazopanib, Ponatinib, Ramucirumab, Regorafenib, Sorafenib, Tivozanitinib, Vandetanib)	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Bei Patienten mit oder ohne Hypertonie kann die Entstehung von Aneurysmen und/oder Arterien-dissektionen begünstigt werden.

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Bekannt gewordenes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
<b>PRAC-Sitzung vom 2. bis 5. September 2019</b> DSM 2019-54; Information der EMA vom 30.09.2019		
Ibrutinib	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	zerebrovaskulärer Vorfall, transitorische ischämische Attacke, ischämischer Schlaganfall (Häufigkeit: gelegentlich)
Ibuprofen	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin, Empagliflozin, Ertugliflozin sowie Kombinationen)	4.4 Warnhinweise	diabetische Ketoazidose: Überwachung der Ketonkörperkonzentration (vorzugsweise im Blut) bei Patienten, die sich einer Operation unterziehen oder akut schwer erkrankt sind (siehe auch DSM 2019-64)
Teriflunomid	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Psoriasis
<b>PRAC-Sitzung vom 30. September bis 3. Oktober 2019</b> DSM 2019-61; Information der EMA vom 28.10.2019		
Durvalumab (Imfinzi®)	4.2 Dosierung, Art der Anwendung 4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Myasthenia gravis (selten); ggf. Dosisanpassung oder permanentes Absetzen erforderlich
Lithium	4.8 Nebenwirkungen	lichenoider Arzneimittelreaktion (Häufigkeit nicht bekannt)
<b>PRAC-Sitzung vom 28. bis 31. Oktober 2019</b> DSM 2019-66; Information der EMA vom 25.11.2019		
Parenterale Eisenpräparate (Eisensucrose, Eisencarboxymaltose, Eisen-Isomaltosid, Eisendextran, Eisen-Natrium-Gluconat)	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Kounis-Syndrom (akute allergische Koronararterienspasmen, die zu einem Myokardinfarkt führen können; Häufigkeit nicht bekannt)
DSM – Drug Safety Mail; EMA – European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur); PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz).		

Tabelle 4: Sonstige Risikoinformationen

Wirkstoff	Problem	Grundlage der Information	Links
Tollwut-Impfstoff (HDC) <sup>®</sup> inaktiviert	Chargenrückruf	Information der AMK	DSM 2019-01; AMK-Nachricht 02/2019
Gliadel <sup>®</sup> (Carmustin)	Aneurysma der A. cerebri media nach lokaler Anwendung	Fallmeldung an die AkdÄ	DSM 2019-04
Lartruvo <sup>®</sup> (Olaratumab)	Wirksamkeit nicht bestätigt / Widerruf der Zulassung	RHB	DSM 2019-05; DSM 2019-25; RHB vom 06.05.2019
Leitfaden der AkdÄ	„Nebenwirkungen melden“	Leitfaden „Nebenwirkungen melden“	DSM 2019-12
Hydroxyethylstärke	Programm für kontrollierten Zugang	Information des BfArM	DSM 2019-15; Information des BfArM
Euthyrox <sup>®</sup> (Levothyroxin-Natrium)	neue Zusammensetzung	RHB	DSM 2019-18; RHB vom April 2019
Insuman <sup>®</sup> (Insulin human)	Vertriebseinstellung Insuman <sup>®</sup> 40 I.E./ml, Umstellung auf Insuman <sup>®</sup> 100 I.E./ml	Information des Zulassungsinhabers	DSM 2019-19; Information der Firma Sanofi
Sartane	Verunreinigung mit Nitrosaminen	Information des BfArM	DSM 2019-21; Information des BfArM
Candesartan-comp PUREN	Chargenrückruf	RHB	DSM 2019-24; DSM 2019-27; RHB vom Mai 2019

Wirkstoff	Problem	Grundlage der Information	Links
Tyverb® (Lapatinib)	Änderung der Fachinformation	RHB	DSM 2019-29; RHB vom 17.05.2019
Haemocomplettan®, Riastap® (humanes Fibrinogen)	Änderung der Lagerbedingungen	RHB	DSM 2019-33; RHB vom 01.04.2019
Beriate® (humaner Gerinnungsfaktor VIII)	Proteinflocken nach Rekonstitution	RHB	DSM 2019-45; RHB vom 09.08.2019
Lucentis® (Ranibizumab)	Schwergängigkeit des Spritzenkolbens	RHB	DSM 2019-47; DSM 2019-63; RHB vom November 2019
Ranitidin	Verunreinigungen / Rückruf	Information des BfArM	DSM 2019-51; Information des BfArM vom 17.09.2019; Liste der Rückrufe
Ingenolmebutat	Hautkrebs, Ruhen der Zulassung	RHB	DSM 2019-52 (siehe auch DSM 2020-04; RHB vom 27.01.2020)
Onivyde® (liposomales Irinotecan)	geänderte Stärkebezeichnung, Risiko für Medikationsfehler	RHB	DSM 2019-58; RHB vom 25.10.2019
Ranitidin AL, Ranitidin Stada	keine Anwendung mehr bei Zollinger- Ellison-Syndrom	RHB	DSM 2019-62; RHB vom 08.11.2019

AMK – Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker; BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; DSM – Drug Safety Mail; RHB – Rote-Hand-Brief.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

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

Dr. med. Thomas Stammschulte, Berlin

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

Dieser Artikel wurde am 6. Oktober 2020 vorab online veröffentlicht.



## Nebenwirkungen aktuell

Interaktion von Tacrolimus und Fluconazol	
<b>Der Fall</b>	Berichtet wird ein Anstieg des Serumtalspiegels von Tacrolimus (zur Immunsuppression nach Nierentransplantation) bei gleichzeitiger Einnahme von Fluconazol wegen Nachweis von Candida im Urin.
<b>Bewertung</b>	Bei Immunsuppression aufgrund einer Organtransplantation sind Pilzinfektionen nicht selten, sodass Antimykotika eingesetzt werden müssen. Tacrolimus wird durch CYP3A4 metabolisiert. Als potente Inhibitoren von CYP3A4 können Azol-Antimykotika wie Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol und Isavuconazol den Metabolismus von Tacrolimus hemmen und einen Anstieg des Blutspiegels von Tacrolimus bedingen.
<b>Fazit</b>	Bei der gleichzeitigen Gabe von Arzneimitteln, die den CYP3A4-Stoffwechsel verändern, sollte der Blutspiegel von Tacrolimus überwacht und ggf. die Dosierung von Tacrolimus angepasst werden. Dies gilt für <i>Inhibitoren</i> von CYP3A4 wie z. B. Azol-Antimykotika, Ritonavir, Erythromycin und Grapefruit-saft. Bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A4-Hemmstoffen sollte auf Nebenwirkungen durch Überdosierung geachtet werden (u. a. Tremor, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Infektionen, Urtikaria, Lethargie und Anstieg der Blut-Harnstoff-Stickstoff, Serumkreatinin- und Alaninaminotransferasespiegel). <i>Induktoren</i> von CYP3A4 können zu einer Senkung des Tacrolimus-Spiegels führen. Dazu zählen z. B. Rifampicin, Phenytoin und Johanniskraut. Zu weiteren Interaktionen sei auf die Fachinformation verwiesen.

Interaktion von Methotrexat und Metamizol	
<b>Der Fall</b>	Die AkdÄ erreichen immer wieder Berichte von schweren Blutbildveränderungen (z. B. Agranulozytose, Panzytopenie), die bei gleichzeitiger Anwendung von Methotrexat bei rheumatoider Arthritis (einmal wöchentlich) und Metamizol, z. B. zur postoperativen Schmerztherapie, auftreten.
<b>Bewertung</b>	Die zusätzliche Gabe von Metamizol zu Methotrexat kann die Hämatotoxizität von Methotrexat verstärken, insbesondere bei älteren Patienten. Es wird angenommen, dass sich die hämatotoxischen Eigenschaften beider Wirkstoffe additiv verstärken. Zudem bestehen Hinweise, dass Metamizol die Bioverfügbarkeit von Methotrexat erhöhen könnte.
<b>Fazit</b>	Die gleichzeitige Gabe von Methotrexat und Metamizol sollte vermieden werden. Auf Symptome von Hämatotoxizität wie Agranulozytose sollte geachtet werden. Typische Symptome einer Agranulozytose sind Fieber, Halsschmerzen, entzündliche Schleimhautläsionen (ulzerierende Angina tonsillaris, Stomatitis aphthosa). Das Blutbild sollte gemäß Fachinformation kontrolliert werden.

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

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

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Bekannt gewordenes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)	Stand, Quelle
Abirateron	4.8 Nebenwirkungen	Anaphylaktische Reaktion (Häufigkeit nicht bekannt)	September 2020 <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-31-august-3-september-2020-prac-meeting_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-31-august-3-september-2020-prac-meeting_en.pdf</a>
Andexanet alfa	4.4 Warnhinweise 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften	Fehlerhafte Testergebnisse für die Anti-Faktor-Xa-Aktivität: Die Überwachung der Behandlung mit Andexanet alfa sollte nicht auf der Anti-FXa-Aktivität beruhen. Fälschlicherweise erhöhte Anti-FXa-Aktivitätsniveaus nach Andexanet alfa führen zu einer Unterschätzung der Aufhebungsaktivität von Andexanet alfa.	April 2020 <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-14-17-april-2020-prac-meeting_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-14-17-april-2020-prac-meeting_en.pdf</a>
Baricitinib	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Divertikulitis / gastrointestinale Perforation: vorsichtige Anwendung bei vorbestehenden Divertikeln und Begleitmedikation mit erhöhtem Divertikulitisrisiko (NSAR, Kortikosteroide, Opioide)	Mai 2020 <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-may-2020-prac-meeting_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-may-2020-prac-meeting_en.pdf</a>
Buprenorphin, Buprenorphin/Naloxon	4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen	Erhöhtes Risiko eines Serotoninsyndroms bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen serotonergen Arzneimitteln (z. B. verschiedene Antidepressiva)	Mai 2020 <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-may-2020-prac-meeting_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-may-2020-prac-meeting_en.pdf</a>
Desogestrel	4.6 Stillzeit 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften	Unterdrückte Laktation: In seltenen Fällen wurde über verminderte Muttermilchproduktion während der Anwendung berichtet.	Mai 2020 <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-may-2020-prac-meeting_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-may-2020-prac-meeting_en.pdf</a>
Fluorchinolone für die systemische und inhalative Anwendung (Cipro-, Levo-, Moxi-, Nor-, Ofloxacin)	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Fälle von Aortenaneurysma und Dissektion (manchmal mit Ruptur) sowie Regurgitation/Insuffizienz einer Herzklappe wurden berichtet. Sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung bei bestimmten Vorerkrankungen. Erhöhtes Risiko für Aneurysmen/Dissektionen bei gleichzeitiger Anwendung von systemischen Kortikosteroiden.	September 2020 <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-31-august-3-september-2020-prac-meeting_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-31-august-3-september-2020-prac-meeting_en.pdf</a>
Hormonersatzbehandlung (HRT)	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Neue Informationen zum bekannten Brustkrebsrisiko	Mai 2020 <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-may-2020-prac-meeting_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-may-2020-prac-meeting_en.pdf</a>
Hormonersatzbehandlung (HRT): Tibolon	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Neue Informationen zum bekannten Brustkrebsrisiko	Mai 2020 <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-may-2020-prac-meeting_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-may-2020-prac-meeting_en.pdf</a>

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Bekannt gewordenes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)	Stand, Quelle
<b>Ibuprofen, Ketoprofen sowie Kombinationen zur systemischen Anwendung</b>	4.2 Dosierung, Art der Anwendung 4.4 Warnhinweise	Symptome zugrunde liegender Infektionen können maskiert werden, was zu einem verspäteten Einleiten einer geeigneten Behandlung führen kann.	April 2020 <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-14-17-april-2020-prac-meeting_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-14-17-april-2020-prac-meeting_en.pdf</a>
<b>Idelalisib</b>	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Schwere Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom [SJS], toxische epidermale Nekrolyse [TEN], Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS])	April 2020 <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-14-17-april-2020-prac-meeting_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-14-17-april-2020-prac-meeting_en.pdf</a>
<b>Immuncheckpoint-Inhibitoren (Atezolizumab, Cemiplimab, Durvalumab)</b>	4.4 Warnhinweise	Bei Verdacht auf immunvermittelte Pneumonitis sind andere Ursachen (z. B. infektiöse einschließlich Tuberkulose) auszuschließen.	März 2020 <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-9-12-march-2020-prac_de.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-9-12-march-2020-prac_de.pdf</a>
<b>Insulin (alle insulinhaltigen Arzneimittel)</b>	4.2 Dosierung, Art der Anwendung 4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Lipodystrophie und kutane Amyloidose können an der Injektionsstelle auftreten und die lokale Insulinresorption verzögern. Ein regelmäßiger Wechsel der Injektionsstelle kann diese Reaktionen reduzieren.	April 2020 <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-14-17-april-2020-prac-meeting_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-14-17-april-2020-prac-meeting_en.pdf</a>
<b>Interferon alfa-2a, Peginterferon alfa-2a</b>	4.8 Nebenwirkungen	Optikusneuritis (Häufigkeit nicht bekannt)	September 2020 <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-31-august-3-september-2020-prac-meeting_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-31-august-3-september-2020-prac-meeting_en.pdf</a>
<b>Lisdexamfetamin</b>	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	QTc-Intervall-Verlängerung (Häufigkeit nicht bekannt): Vorsicht bei Patienten mit verlängertem QTc-Intervall, bei Arzneimitteln, die das QTc-Intervall beeinflussen, und bei vorbestehender Herzerkrankung oder Elektrolytstörung	Juli 2020 <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-6-9-july-2020-prac_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-6-9-july-2020-prac_en.pdf</a>
<b>Macrogol-haltige Arzneimittel zur Darmvorbereitung</b>	4.4 Warnhinweise	Ischämische Kolitis: Bei Risikofaktoren für ischämische Kolitis oder gleichzeitiger Anwendung stimulierender Abführmittel sollte Macrogol mit Vorsicht angewendet werden.	Mai 2020 <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-may-2020-prac-meeting_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-may-2020-prac-meeting_en.pdf</a>
<b>Mirtazapin</b>	4.8 Nebenwirkungen	Amnesie (häufig)	Mai 2020 <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-may-2020-prac-meeting_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-may-2020-prac-meeting_en.pdf</a>
<b>Mirtazapin</b>	4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen	Schwere Hautreaktionen (SCAR), darunter Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), bullöse Dermatitis, Erythema multiforme	Mai 2020 <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-may-2020-prac-meeting_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-may-2020-prac-meeting_en.pdf</a>
<b>Paroxetin</b>	4.8 Nebenwirkungen	Mikroskopische Kolitis (Häufigkeit nicht bekannt)	März 2020 <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-9-12-march-2020-prac_de.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-9-12-march-2020-prac_de.pdf</a>
<b>Pomalidomid</b>	4.4 Warnhinweise	Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML): Bei neuen oder sich verschlechternden neuropsychiatrischen Symptomen differenzialdiagnostisch berücksichtigen.	September 2020 <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-31-august-3-september-2020-prac-meeting_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-31-august-3-september-2020-prac-meeting_en.pdf</a>

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Bekannt gewordenes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)	Stand, Quelle
Sertralin	4.8 Nebenwirkungen	Mikroskopische Kolitis (Häufigkeit nicht bekannt)	Mai 2020 <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-may-2020-prac-meeting_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-may-2020-prac-meeting_en.pdf</a>
Thiazide, Thiazid-ähnliche Diuretika und Kombinationen (z. B. Hydrochlorothiazid, Chlortalidon, Indapamid, Xipamid, Bendroflumethiazid)	4.4 Warnhinweise	Aderhauterguss (Hydrochlorothiazid, Chlortalidon, Indapamid: Häufigkeit nicht bekannt; andere, z. B. Xipamid, Bendroflumethiazid: Klasseneffekt vermutet)	März 2020 <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-9-12-march-2020-prac_de.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-9-12-march-2020-prac_de.pdf</a>
Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab)	4.8 Nebenwirkungen	Kaposi-Sarkom (Häufigkeit nicht bekannt)	Juli 2020 <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-6-9-july-2020-prac_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-6-9-july-2020-prac_en.pdf</a>

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

## „Aus Fehlern lernen“: Methämoglobinämie nach Überdosierung von Emla®-Creme bei einem Säugling

Nachdruck aus: Deutsches Ärzteblatt 2020; 117: A 1019-1020

Der AkdÄ wurde der Fall eines sieben Monate alten Jungen gemeldet, bei dem vier Wochen zuvor ambulant eine Zirkumzision durchgeführt worden war. Die postoperative Wundpflege erfolgte zunächst mit Panthenol. Als dieses aufgebraucht war, trugen die Eltern bei jedem Windelwechsel Emla®-Creme auf. Diese war vor der Operation verschrieben worden (30 g Tube) und noch in der Familie vorrätig. Nach zwei Tagen entwickelte der kleine Patient eine Zyanose. Ursächlich war eine Methämoglobinämie mit einem Met-Hb-Anteil von 25,2 % (Referenzbereich 0,0–1,5 %). Die Sauerstoffsättigung betrug minimal 73 %. Dabei ist zu beachten, dass die O<sub>2</sub>-Sättigungswerte bei Methämoglobinämie mit Vorsicht interpretiert werden sollten (siehe unten).

Auf der Intensivstation wurde Sauerstoff verabreicht, worunter die Sauerstoffsättigung anstieg und im Verlauf auch ohne Sauerstoffgabe stabil blieb. Die Entlassung erfolgte am Folgetag in gutem Zustand.

Emla®(1) ist ein eutektisches Gemisch, das die Lokalanästhetika Lidocain und Prilocain enthält (Eutectic Mixture of Local Anaesthetics, EMLA) (2). Die eutektische Mischung hat einen niedrigeren Schmelzpunkt (18 °C) als die Reinstoffe (Lidocain 67 °C; Prilocain 37 °C). Das Gemisch liegt bei Raumtemperatur daher als lipophile Flüssigkeit vor, wodurch die Resorption verbessert wird (3;4). Lidocain- und Prilocain-haltige Cremes (LP-Cremes) werden angewendet zur Oberflächenanästhesie der Haut bei verschiedenen Eingriffen. Methämoglobinämie wird in der Fachinformation als seltene Nebenwirkung aufgeführt und kann Ausdruck einer Überdosierung sein (1;5).

Methämoglobin (Met-Hb) entsteht durch Oxidation von zwei- zu dreiwertigem Eisen (Fe<sup>2+</sup> zu Fe<sup>3+</sup>) im Hämoglobin (Hb). Met-Hb kann keinen Sauerstoff binden und transportieren. Eine Met-Hb-Konzentration von etwa 1 % im Blut ist physiologisch. Das Enzym NADH-Cytochrom-b5-Reduktase (Methämoglobin-Reduktase) reduziert Met-Hb wieder zu Hb. Durch oxidierende Arzneimittel wie Prilocain oder dessen Metabolit O-Toluidin (in geringerem Maß auch Lidocain) kann die Met-Hb-Bildung erhöht werden. Wenn die Kapazität der NADH-Cytochrom-b5-Reduktase überschritten wird, kann daraus eine Erhöhung der Met-Hb-Konzentration („Methämoglobinämie“) resultieren (2;3;6-9).

Met-Hb-Anteile ab 10–20 % gehen mit Zyanose (typischerweise „bräunlich“) einher, die durch Gabe von Sauerstoff nicht reversibel ist. Mit steigenden Werten können Dyspnoe, Verwirrtheit, Benommenheit, Azidose, Koma und Krampfanfälle auftreten. Werte über 70 % sind potenziell tödlich (2;3;7;8;10). Typisch ist die Differenz zwischen der Sauerstoffsättigung, die mittels Pulsoxymetrie bestimmt wurde, und der laborchemisch mittels arterieller Blutgasanalyse ermittelten Sättigung („saturation gap“). Diese entsteht dadurch, dass

### Literatur

- 1 Aspen Pharma Trading Limited: Fachinformation „EMLA®“. Stand: November 2017.
- 2 Shamriz O, Cohen-Glickman I, Reif S, Shteyer E: Methemoglobinemia induced by lidocaine-prilocaine cream. *Isr Med Assoc J* 2014; 16: 250-254.
- 3 Book A, Fehlandt C, Krija M et al.: [Methemoglobin intoxication by prilocaine in EMLA. Accidental intoxication of an infant with scald injuries]. *Anaesthesist* 2009; 58: 370-374.
- 4 Hahn IH, Hoffman RS, Nelson LS: EMLA-induced methemoglobinemia and systemic topical anesthetic toxicity. *J Emerg Med* 2004; 26: 85-88.
- 5 Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH: Fachinformation „Anesderm®25 mg/g + 25 mg/d Creme“. Stand: August 2016.
- 6 Kuiper-Prins E, Kerkhof GF, Reijnen CG, van Dijken PJ: A 12-Day-Old Boy with Methemoglobinemia After Circumcision with Local Anesthesia (Lidocaine/Prilocaine). *Drug Saf Case Rep* 2016; 3: 12.
- 7 Tran AN, Koo JY: Risk of systemic toxicity with topical lidocaine/prilocaine: a review. *J Drugs Dermatol* 2014; 13: 1118-1122.
- 8 Skold A, Cosco DL, Klein R: Methemoglobinemia: pathogenesis, diagnosis, and management. *South Med J* 2011; 104: 757-761.
- 9 Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD: Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med* 1999; 34: 646-656.
- 10 Schmitt C, Matulic M, Kervegant M et al.: [Methaemoglobinaemia in a child treated with Emla(R) cream: circumstances and consequences of overdose]. *Ann Dermatol Venereol* 2012; 139: 824-827.
- 11 Larson A, Stidham T, Banerji S, Kaufman J: Seizures and methemoglobinemia in an infant after excessive EMLA application. *Pediatr Emerg Care* 2013; 29: 377-379.
- 12 Dr. F. Köhler Chemie GmbH: Fachinformation „Toluidinblau® Injektionslösung“. Stand: Januar 2010.

Met-Hb die Messung der Sauerstoffsättigung durch herkömmliche Pulsoxymeter beeinträchtigt und zu verfälschten Ergebnissen führen kann. Daher sollte die Messung mit einem CO-Oxymeter erfolgen oder mittels arterieller Blutgasanalyse, wenn ein solches Gerät nicht vorhanden ist (siehe Tabelle 1) (2;3;8).

**Tabelle 1**

**Symptome, die auf eine Methämoglobinämie hinweisen (nach (8)):**

- „Saturation gap“ > 5 %
- Sauerstoffgabe ohne Effekt auf Pulsoxymetrie
- schokoladenfarbiges Blut

Therapeutisch muss zunächst die Exposition gegenüber dem auslösenden Arzneimittel beendet werden. Bei asymptomatischem oder mildem Verlauf werden die Patienten beobachtet und mit Sauerstoff versorgt, wodurch die Umwandlung von Met-Hb zu Hb beschleunigt wird. Bei schwerer Methämoglobinämie (je nach klinischer Symptomatik ab 10–30 % Met-Hb-Anteil) werden Toluidinblau bzw. Methylenblau intravenös verabreicht, die NADPH-abhängig die Reduktion von Met-Hb zu Hb beschleunigen. Wenn die Met-Hb-Werte weiterhin hoch bleiben, kann eine Transfusion notwendig sein (2;8;11-13). Zu beachten ist, dass die Applikation von Methylenblau und Toluidinblau die Haut blaugrün verfärbt, was die Beurteilung der Zyanose erschweren kann (12;13).

Fetales Hb wird leichter zu Met-Hb oxidiert als adultes Hb (9;14). Darüber hinaus ist die Aktivität der NADH-Cytochrom-b5-Reduktase bei Frühgeborenen und Säuglingen in den ersten vier bis sechs Lebensmonaten noch nicht auf dem Level der Erwachsenen (9;15). Frühgeborene und Säuglinge in den ersten Lebensmonaten können daher empfindlicher auf eine Exposition mit LP-Cremes reagieren und eine Methämoglobinämie entwickeln, was einige publizierte Fallberichte belegen (2;6;7;11;16;17). Aber auch bei älteren Kindern (2;3;7;10;18) und Erwachsenen (4;19;20) sind Fälle von Methämoglobinämie dokumentiert, häufig nach Anwendung exzessiver Dosen, Anwendung auf einem großen Hautareal oder bei längerer als der empfohlenen Einwirkzeit (3;4;7;10;17-19) (weitere Risikofaktoren siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2**

**Risikofaktoren für die Entwicklung einer Methämoglobinämie im Zusammenhang mit der Anwendung von LP-Creme (nach (6;7;11)):**

- Frühgeburtlichkeit, Alter unter drei Monaten
- Anwendung einer exzessiven Dosis
- Anwendung auf einem großen Hautareal
- lange Einwirkzeit
- wiederholte Anwendung
- gleichzeitige Anwendung weiterer Met-Hb-induzierender Arzneimittel (z. B. Metoclopramid, Nitrofurantoin, Sulfonamide, Dapson, Benzocain)
- Hauterkrankungen, bei welchen die Resorption erhöht ist (z. B. Ekzeme, Psoriasis, Kontaktdermatitis, Molluscumcontagiosum, vaskuläre Malformationen)
- Erkrankungen, die für Methämoglobinämie disponieren (z. B. Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel)

Verschiedene Institutionen warnten in der Vergangenheit vor dem Risiko von Methämoglobinämien im Zusammenhang mit LP-Creme, insbesondere bei kleinen Kindern bzw. bei inkorrekt Anwendung (21-23).

13 Dr. F. Köhler Chemie GmbH: Fachinformation „Methylthioniumchlorid Probeblue® 5mg/ml Injektionslösung“. Stand: Mai 2018.

14 Wind M, Stern A: Comparison of human adult and fetal hemoglobin: aminophenol-induced methemoglobin formation. *Experientia* 1977; 33: 1500-1501.

15 World Health Organization (WHO): Nitrate and Nitrite in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality: [https://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/dwq/chemicals/nitrate-nitrite-background-jan17.pdf](https://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/nitrate-nitrite-background-jan17.pdf) (letzter Zugriff: 3. April 2020). Document Reference Number WHO/FWC/WSH/16.52; WHO 2016.

16 Couper RT: Methaemoglobinaemia secondary to topical lignocaine/prilocaine in a circumcised neonate. *J Paediatr Child Health* 2000; 36: 406-407.

17 Shachor-Meyouhas Y, Galbraith R, Shavit I: Application of topical analgesia in triage: a potential for harm. *J Emerg Med* 2008; 35: 39-41.

18 Cho YS, Chung BY, Park CW, Kim HO: Seizures and methemoglobinemia after topical application of eutectic mixture of lidocaine and prilocaine on a 3.5-year-old child with molluscum contagiosum and atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2016; 33: e284-285.

19 Care W, Larabi IA, Langrand J et al.: Poisoning associated with inappropriate use of a eutectic mixture of lidocaine and prilocaine before laser-assisted hair removal: about 3 cases. *Int J Legal Med* 2019; 133: 843-846.

20 Lerner RP, Lee E: EMLA-induced methemoglobinemia after laser-assisted hair removal procedure. *Am J Emerg Med* 2019; 37: 2119.e1-2119.e2.

21 Lidocaine + prilocaine before 3 months of age: new indication. Correct use is crucial. *Prescrire Int* 2000; 9: 77-79.

22 Methämoglobinämie unter Lokalanästhetika-Creme Emla. *arznei-telegramm* 2012; 43: 72.

23 EMLA cream safe and effective (but caution in the first three months of life). *Prescriber Update (New Zealand)*; 19: 18-20.

LP-Cremes sollen bei reifen Neugeborenen und Säuglingen unter drei Monaten nur als Einzeldosis (bis 1 g und 10 cm<sup>2</sup> für eine Stunde) innerhalb von 24 Stunden angewendet werden. Bei älteren Kindern können im Abstand von 12 Stunden maximal zwei Dosen innerhalb von 24 Stunden aufgetragen werden (vgl. Tabelle 3) (1;5).

**Tabelle 3**

Dosierungsempfehlungen bei Kindern < 12 Jahren gemäß Fachinformation (1;5)	
Altersgruppe	Dosierung
0–2 Monate	ca. 1 g und 10 cm <sup>2</sup> für eine Stunde; Einzeldosis
3–11 Monate	bis 2 g und 20 cm <sup>2</sup> für eine Stunde
1–5 Jahre	bis 10 g und 100 cm <sup>2</sup> für 1–5 Stunden
6–11 Jahre	bis 20 g und 200 cm <sup>2</sup> für 1–5 Stunden
Kinder und Jugendliche mit atopischer Dermatitis vor Entfernung von Dellwarzen	30 Minuten

Auf der Haut und Schleimhaut im Genitalbereich sollten LP-Cremes nur unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal angewendet werden (1). Im vorliegenden Fall war es versehentlich zu einer Überdosierung mit LP-Creme durch die Eltern gekommen, indem das Arzneimittel zur regelmäßigen Wundpflege angewendet wurde. Hierfür sind LP-Cremes nicht zugelassen. Neben der fehlenden Indikation wurde die Creme bei dem Säugling häufiger als empfohlen angewendet.

### Zusammenfassung und Empfehlung der AkdÄ

Der vorliegende Fall sowie diverse Literaturberichte zeigen, dass die Anwendung von Lidocain- und Prilocain-haltiger Creme (LP-Creme) mit dem Risiko einer Methämoglobinämie einhergehen kann, vor allem bei jungen Kindern und wenn die Anwendungsempfehlungen nicht eingehalten werden.

Die Empfehlungen zur Dosierung sollten, insbesondere bei Kindern, eingehalten werden (vgl. Tabelle 3). Die Anwendung auf der Haut und Schleimhaut im Genitalbereich (1) sowie nach Auffassung der AkdÄ auch die Anwendung bei Säuglingen unter drei Monaten sollte nur unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal erfolgen. Um das Risiko von Überdosierungen möglichst gering zu halten, sollten Patienten und ggf. deren Betreuungspersonen hierüber aufgeklärt und nach Möglichkeit die kleinste, medizinisch sinnvolle Packungsgröße verordnet bzw. abgegeben werden.

Da LP-Cremes rezeptfrei in der Apotheke erhältlich sind und nach Kenntnis der AkdÄ auch durch nicht medizinisch ausgebildetes Personal, beispielsweise im Rahmen kosmetischer Behandlungen (z. B. beim Tätowieren (24)) angewendet werden, ist die Aufklärung in den Apotheken von besonderer Bedeutung.

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

24 Aspen Germany GmbH: Emla – Lidocain Prilocain – Wichtige Nachricht für alle Liebhaber von Tattoos: Weniger Schmerzen beim Tätowieren: <https://www.emla.de/wp-content/uploads/2019/01/emla-information-zum-taetowieren.pdf> (letzter Zugriff: 30. Januar 2020). München 2018.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

## „Aus der UAW-Datenbank“: Fallberichte von Herpes zoster bzw. Zoster-artigen Hautläsionen nach Shingrix®-Impfung

Nachdruck aus: Deutsches Ärzteblatt 2020; 117: A 1356-1357

### Zusammenfassung

Seit Anfang 2019 werden der AkdÄ Fälle über Herpes zoster bzw. Zoster-artige, teilweise bläschenförmige Hautläsionen berichtet, die in engem zeitlichen Zusammenhang nach einer Impfung mit Shingrix® aufgetreten sind. Ausgehend von zwei Fallbeispielen wird diskutiert, ob ein kausaler Zusammenhang bestehen kann und welche Pathomechanismen denkbar sind. Ärzte, die solche Fälle beobachten, werden um die Mitwirkung an einer Studie des Paul-Ehrlich-Instituts gebeten, welche diese potenzielle Nebenwirkung des Impfstoffs weiter aufklären soll.

### Erkrankungen durch das Varizella-Zoster-Virus

Das Varizella-Zoster-Virus (VZV) ist eins von acht humanen Herpesviren und bildet zusammen mit Herpes-Simplex-Virus 1 und 2 die Familie der Alpha-Herpesviren (1). Die primäre Infektion führt zur Windpockenerkrankung, einer hochansteckenden Tröpfcheninfektion. VZV wird dabei zunächst im oberen Respirationstrakt repliziert und infizierte T-Zellen gelangen in die Haut, wo die Viren an Keratinozyten und Epidermiszellen übertragen werden, was zum typischen Hautausschlag mit Vesikeln führt. VZV kann wie Herpes-Simplex-Viren in sensorischen Ganglien persistieren. Beschrieben ist dies für Hinterwurzeln des Rückenmarks, Hirnnerven und das enterische Nervensystem (2).

Bei einer Reaktivierung wandert VZV mit dem axoplasmatischen Fluss vom Ganglion in die Nervenenden der Haut; dabei gehen Schmerzen dem Hautausschlag meist voraus. Der Hautausschlag beschränkt sich typischerweise auf das vom betroffenen Nerven innervierte Dermatom und kennzeichnet klinisch einen Herpes zoster (HZ). Auch Reaktivierungen ohne Ausschlag sind möglich und werden als „Zoster sine herpete“ bezeichnet (3).

Die Inzidenz von HZ steigt mit dem Lebensalter von 3 pro 1000 bei 40– bis 50-Jährigen auf 10 pro 1000 bei den über 80-Jährigen (1). Ursächlich für die Zunahme der Erkrankungen in höherem Lebensalter ist die Abnahme der gegen VZV gerichteten spezifischen T-Zellen, die für die Immunabwehr entscheidend sind. Weitere Risikofaktoren für HZ sind u. a. immunsuppressive Behandlungen, Diabetes mellitus, weibliches Geschlecht, psychologischer Stress oder mechanische Traumata (4;5). Das Risiko einer postherpetischen Neuralgie (PHN) liegt in Studien je nach Alter der Patienten und den verwendeten Definitionen bei 5 bis 30 % (6).

### Informationen zu Shingrix®

Seit Mitte 2018 ist in Deutschland der adjuvantierte Subunit-Totimpfstoff Shingrix® zur Verhinderung von HZ und PHN verfügbar. Er enthält als Antigen 50 µg rekombinantes

### Literatur

- 1 Arnold N, Messaoudi I: Herpes zoster and the search for an effective vaccine. *Clin Exp Immunol* 2017; 187: 82-92.
- 2 Kennedy PGE, Gershon AA: Clinical features of varicella-zoster virus infection. *Viruses* 2018; 10.
- 3 Cohen JI: Clinical practice: Herpes zoster. *N Engl J Med* 2013; 369: 255-263.
- 4 Bharucha T, Ming D, Breuer J: A critical appraisal of ‚Shingrix‘, a novel herpes zoster subunit vaccine (HZ/Su or GSK 1437173A) for varicella zoster virus. *Hum Vaccin Immunother* 2017; 13: 1789-1797.
- 5 Gershon AA, Gershon MD, Breuer J et al.: Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. *J Clin Virol* 2010; 48 Suppl 1: S2-7.
- 6 Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ: Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open* 2014; 4: e004833.



VZV1-Glykoprotein-E sowie das Adjuvans AS01B, um die Antikörper- und T-Helferzell-Antwort zu stimulieren. Gegenüber dem attenuierten Lebendimpfstoff Zostavax® ist die Wirksamkeit von Shingrix® besser und beträgt bei allen Altersgruppen ab 50 Jahre 92 % zum Schutz vor HZ und 82 % zum Schutz vor PHN (7). Die STIKO empfiehlt die Impfung mit Shingrix® bei Personen ab einem Alter von 60 Jahren bzw. bereits ab 50 Jahren, wenn eine Immunsuppression oder eine andere schwere Grundkrankheit vorliegt. Eine Impfserie besteht aus zwei Impfungen im Abstand von mindestens zwei bis maximal sechs Monaten.

7 Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim RKI: Wissenschaftliche Begründung zur Empfehlung einer Impfung mit dem Herpes zoster-subunit-Totimpfstoff. Epidemiol Bull 2018; Nr. 50: 541-567.

**Fallbeispiel 1:** Bei einer 83-jährigen Patientin mit einem HZ in der Anamnese kommt es einen Tag nach Applikation der ersten Shingrix®-Impfung in den M. deltoideus zu einem ausgeprägten HZ im Dermatom der Einstichstelle. Die Behandlung erfolgt mit Brivudin und Metamizol. Die Hauteffloreszenzen sind nach etwa einem Monat abgeheilt. Zum Zeitpunkt der Meldung leidet die Patientin noch unter einer PHN. Eine Untersuchung zum direkten Nachweis von VZV mittels PCR oder ein serologischer Verlauf anhand der Antikörper erfolgte nicht.

**Fallbeispiel 2:** Bei einer 65-jährigen Patientin ohne HZ in der Anamnese kommt es einen Tag nach der ersten Impfung mit Shingrix® in den linken Oberarm zunächst zu einem HZ im Bereich des 2. Trigeminusasts (N. maxillaris), der im Verlauf generalisiert mit einzelnen Vesikeln an der Brustwirbelsäule, am Dekolleté und am Unterbauch. Nachdem eine ambulante Behandlung mit Penciclovir, Tannosynt® und Aciclovir-Creme keine Besserung erbracht hatte, wurde die Patientin stationär aufgenommen und die Therapie auf Famciclovir p.o. umgestellt sowie durch topische Maßnahmen ergänzt. Mittels PCR wurde aus einem Vesikel am Rücken VZV nachgewiesen und so die Diagnose eines HZ gesichert.

Zwischen Januar und August 2019 wurden der AkdÄ zehn Verdachtsfälle von HZ bzw. Zoster-artigen Hautläsionen in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit einer Shingrix®-Impfung gemeldet. Am 23. August 2019 wurde mit einer Drug Safety Mail über diese Beobachtung informiert und um Meldung ähnlicher Fälle gebeten (8). Bis Ende 2019 gingen daraufhin 43 weitere Berichte bei der AkdÄ ein. Von den insgesamt 53 betroffenen Patienten waren 31 Frauen und 22 Männer. Das mittlere Alter lag bei 71 Jahren. In über 80 % der gemeldeten Fälle trat die Reaktion, soweit aus den vorliegenden Unterlagen erkennbar, nach der ersten Impfung auf, also vor Abschluss der vollständigen Impfserie. Die Zeit zwischen der Impfung und dem Beginn der Beschwerden lag im Median bei 14 Tagen, mit einer erheblichen Spanne zwischen einem Tag und mehreren Monaten. Nur für einen gemeldeten Fall liegt der Nachweis des VZV mittels PCR aus den Hautläsionen vor (siehe Fallbeispiel 2).

Bei 13 von 53 gemeldeten Fällen wird angegeben, dass die Patienten in der Anamnese einen HZ hatten. In den Zulassungsstudien zu Shingrix® waren Patienten mit HZ in der Anamnese ausgeschlossen (9;10). In einer nicht kontrollierten, unverblindeten klinischen Phase-III-Studie erhielten 96 Studienteilnehmer zwei Dosen Shingrix®. Innerhalb der Beobachtungsdauer von einem Jahr gab es neun Berichte von HZ bei sechs Studienteilnehmern (11). Diese Rezidivrate ist höher als man aus Beobachtungsstudien bei ungeimpften

8 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Fallberichte von Herpes zoster nach Shingrix®-Impfung. AkdÄ Drug Safety Mail 2019-46 vom 23. August 2019.

9 Cunningham AL, Lal H, Kovac M et al.: Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. N Engl J Med 2016; 375: 1019-1032.

10 Lal H, Cunningham AL, Godeaux O et al.: Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. N Engl J Med 2015; 372: 2087-2096.

11 GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG: Shingrix. Stand: Oktober 2019.

Personen mit HZ in der Anamnese erwarten würde. Allerdings wurden in dieser unkontrollierten Studie die Fälle eines HZ nicht virologisch bestätigt, sodass Zweifel an der Aussagefähigkeit der Studie bestehen.

### Bewertung der gemeldeten Fälle

Die Assoziation der Shingrix®-Impfung mit dem zeitnahen Auftreten eines HZ ist überraschend, da es sich um eine rekombinante Untereinheiten-Vakzine handelt, die im Gegensatz zu einem Lebendimpfstoff nicht unmittelbar einen HZ hervorrufen kann. Eine gut belegte Erklärung hinsichtlich des pathophysiologischen Mechanismus für das Auftreten von HZ nach Impfung mit Shingrix® gibt es nicht.

Grundsätzlich ist denkbar, dass es sich bei den gemeldeten Fällen um rein zufällige zeitliche Assoziationen handelt. Bei Patienten besteht nach der ersten Impfung mit Shingrix® noch kein ausreichender Impfschutz, sodass sie rein zufällig kurz nach der Impfung an einem HZ erkranken können. Bei einigen der beobachteten Hautreaktionen handelt es sich möglicherweise nicht um einen HZ im Sinne einer VZV-Reaktivierung, sondern lediglich um einen Zoster-ähnlichen Hautausschlag als Reaktion auf die Impfung.

Geht man jedoch davon aus, dass einige Fälle einem HZ entsprechen, lassen sich aus den bislang nur teilweise bekannten Mechanismen der Latenz und Reaktivierung von VZV sowie der Pathogenese des HZ verschiedene hypothetische Erklärungsansätze ableiten: Shingrix® generiert eine hohe Zahl gegen Glykoprotein E gerichtete CD4-positive T-Lymphozyten (12). Es ist denkbar, dass diese CD4-positiven T-Lymphozyten VZV-Reservoirzellen angreifen und Mechanismen aufheben, die den Latenzzustand stabilisieren. Auch ist bekannt, dass VZV regelmäßig subklinisch reaktiviert wird, wobei immunologische Mechanismen das zellfreie Virus schnell wieder neutralisieren (2;13). Wenn die Impfung zufällig in eine solche Reaktivierungsphase fällt, könnte es zur Neutralisation der T-Zell-vermittelten Immunabwehr gegen VZV durch überschüssiges Glykoprotein E kommen und aus der subklinischen Reaktivierung ein symptomatischer HZ entstehen.

### Studie des Paul-Ehrlich-Instituts: Bitte um Mitwirkung

Um weiter abzuklären, ob es sich in den oben beschriebenen Fällen um die Reaktivierung des VZV handelt, hat das Paul-Ehrlich-Institut eine Studie initiiert und die Ärzte um Mithilfe gebeten. Hierzu soll eine Serie von Verdachtsfällen von HZ sowie bullösen Hautreaktionen untersucht werden, die innerhalb von 28 Tagen nach Impfung mit Shingrix® aufgetreten sind und noch persistieren. Zudem soll eine Fotodokumentation der Hauterscheinung angefertigt und eine Probe vom Bläscheninhalt bzw. der Läsion oder Kruste entnommen werden. Das Paul-Ehrlich-Institut bittet um Meldung entsprechender Verdachtsfälle (Tel. 06103 77 3130 oder 06103 77 0 bzw. E-Mail Studiensekretariat-S@pei.de). Nach Kontaktaufnahme mit dem Studiensekretariat erhält die teilnehmende Praxis Studienunterlagen und Material zur Probenentnahme per Kurier. Das Paul-Ehrlich-Institut übernimmt die Kosten für die virologische Diagnostik im Konsiliarlabor sowie die Versendung des Probenmaterials und zahlt eine Aufwandsentschädigung für die pseudonymisierte Dokumentation des klinischen Verlaufs.

12 Heineman TC, Cunningham A, Levin M: Understanding the immunology of Shingrix, a recombinant glycoprotein E adjuvanted herpes zoster vaccine. *Curr Opin Immunol* 2019; 59: 42-48.

13 Laemmle L, Goldstein RS, Kinchington PR: Modeling varicella zoster virus persistence and reactivation – closer to resolving a perplexing persistent state. *Front Microbiol* 2019; 10: 1634.

### Fazit und Empfehlung der AkdÄ

Die Ätiologie der spontan gemeldeten Fälle von Herpes-zoster-artigen bullösen Hautreaktionen in engem zeitlichem Zusammenhang mit einer Shingrix®-Impfung ist derzeit unklar. Durch weitere klinische und virologische Untersuchungen soll abgeklärt werden, ob ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung bestehen könnte oder ob es sich um zu erwartende Fälle eines unvollständigen Impfschutzes handelt.

Das Paul-Ehrlich-Institut hat eine Studie initiiert, um diese Berichte weiter zu untersuchen. Ärzte werden gebeten, mit dem Paul-Ehrlich-Institut Kontakt aufzunehmen, wenn sie entsprechende Fälle beobachten, um an der Aufklärung dieser wichtigen Fragestellung mitzuwirken.

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

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin  
info@akdae.de

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

## „UAW-News International“: Intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom im Zusammenhang mit Tamsulosin

Nachdruck aus: Deutsches Ärzteblatt 2020; 117: A 1711-1712

Das intraoperative Floppy-Iris-Syndrom (IFIS) kann als eine mögliche Komplikation der Kataraktchirurgie auftreten und wurde erstmals 2005 beschrieben (1). Es ist charakterisiert durch die Trias einer „undulierenden“ Iris, Irisvorfall sowie intraoperativer progredienter Miosis (siehe Kasten 1) (1-3). Bei nicht selektierten Patienten wird die Häufigkeit von unter 2 bis über 12 % angegeben (2-7).

### Kasten 1

#### Symptome des intraoperativen Floppy-Iris-Syndroms (IFIS) [nach (1-3)]

- „Undulierende“ Iris: Trotz Applikation von Mydriatika gerät die Iris bereits bei geringen intraoperativen Flüssigkeitsströmen in Bewegung;
- Irisvorfall: Neigung der Iris, trotz sachgerechter Inzisionen durch die operativen Zugänge zur Vorderkammer zu prolabieren;
- intraoperative progrediente Miosis trotz Applikation von Mydriatika.

Unter Katarakt („grauer Star“) versteht man eine Linsentrübung, die Auswirkungen auf das Sehvermögen hat (8). Die Prävalenz steigt mit dem Alter und beträgt bei über 80-Jährigen über 90 % (9). Weltweit ist die Katarakt die häufigste Ursache für Erblindung, was in Ländern mit Verfügbarkeit der Kataraktchirurgie wie Deutschland selten eintritt (9;10). Katarakt-Operationen gehören weltweit zu den häufigsten Operationen und zu den kosteneffektivsten Maßnahmen im Gesundheitswesen (3;9). In Deutschland werden jährlich etwa 900.000 Katarakt-Operationen durchgeführt (11). Bei der häufig durchgeführten Phakoemulsifikation wird die getrübte Linse nach minimaler Inzision durch Ultraschall zerkleinert und dann abgesaugt, bevor eine Kunstlinse eingesetzt wird. Die Phakoemulsifikation gilt grundsätzlich als sicher und effektiv (9). Das IFIS kann allerdings Komplikationen wie Irisverletzung, entrundete Pupille und damit mangelnde Blende (Blendempfindlichkeit und schlechteres Nahsehen), hintere Kapselruptur, Netzhautablösung sowie Verlust von Linsenteilen in den Glaskörperraum begünstigen und ein schlechteres Operationsergebnis mit Beeinträchtigung des Sehvermögens zur Folge haben (siehe Abbildung 1) (2;3;12-14).

Bereits bei der Erstbeschreibung von IFIS wurde auf eine Assoziation mit einer gleichzeitigen oder vorangegangenen Einnahme des Alpha-1-Rezeptorantagonisten (ARA) Tamsulosin hingewiesen (1). Seither wurde die Assoziation insbesondere mit Tamsulosin, aber auch mit anderen ARA wie Alfuzosin oder Doxazosin, immer wieder bestätigt (2-4;6;13-18). ARA werden häufig angewendet zur symptomatischen Behandlung des benignen Prostatasyndroms, von welchem – wie von der Katarakt – vor allem Ältere betroffen sind: Bis zu 80 % der über 80-Jährigen weisen Symptome des unteren Harntrakts (lower urinary tract symptoms, LUTS) im Zusammenhang mit einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) auf (19-21). In Deutschland werden zulasten der GKV am häufigsten Tamsulosin (356

### Literatur

- 1 Chang DF, Campbell JR: Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 664-673.
- 2 Handzel DM, Briesen S, Rausch S, Kalble T: Cataract surgery in patients taking alpha-1 antagonists: know the risks, avoid the complications. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 379-384.
- 3 Lunacek A, Mohamad Al-Ali B, Radmayr C et al.: Ten years of intraoperative floppy iris syndrome in the era of alpha-blockers. *Cent European J Urol* 2018; 71: 98-104.
- 4 Chatziralli IP, Peponis V, Parikakis E et al.: Risk factors for intraoperative floppy iris syndrome: a prospective study. *Eye (Lond)* 2016; 30: 1039-1044.
- 5 Enright JM, Karacal H, Tsai LM: Floppy iris syndrome and cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2017; 28: 29-34.
- 6 Kaczmarek IA, Prost ME, Wasyluk J: Clinical risk factors associated with intraoperative floppy iris syndrome: a prospective study. *Int Ophthalmol* 2019; 39: 541-549.
- 7 Wahl M, Tipotsch-Maca SM, Vecsei-Marlovits PV: Intraoperative floppy iris syndrome and its association with various concurrent medications, bulbus length, patient age and gender. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255: 113-118.
- 8 Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V., Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.: Leitlinie Nr. 19: Katarakt (Grauer Star) im Erwachsenenalter: <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/Leitlinie-Nr.-19-Katarakt-Grauer-Star-im-Erwachsenenalter.pdf> (letzter Zugriff: 16. April 2020). Stand: 11. Januar 2012.
- 9 Liu YC, Wilkins M, Kim T et al.: Cataracts. *Lancet* 2017; 390: 600-612.
- 10 Pfau N, Kern AO, Wolfram C et al.: GBE-Themenheft Blindheit und Sehbehinderung. Gesundheitsberichterstattung des Bundes – gemeinsam getragen von RKI und Destatis. Berlin: Robert Koch-Institut, 2017.
- 11 Gerste RD: Femtosekundenlaser und Phakoemulsifikation sind vergleichbar effektiv und sicher. *Dtsch Arztebl* 2019; 116: A 2142.
- 12 American Society of Cataract and Refractive Surgery, American Academy of Ophthalmology QoCS: Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS) Associated with Systemic Alpha-1 Antagonists ASCRS and AAO Educational Update Statement: <https://www.aao.org/clinical-statement/intraoperative-floppy-iris-syndrome-ifis-associate-2> (letzter Zugriff: 16. April 2020). Revised and approved: April 2014.

Millionen definierte Tagesdosen [defined daily doses, DDD] in 2018) und Alfuzosin (32 Millionen DDD) verordnet (21). Tamsulosin weist eine höhere Affinität und Selektivität zum  $\alpha$ 1A-Adrenozeptor auf als die anderen ARA. Über diesen Rezeptor wird jedoch nicht nur der Tonus der glatten Muskulatur der Harnwege kontrolliert, sondern auch der M. dilatator pupillae. Eine unvollständige Kontraktion des M. dilatator pupillae durch Blockade des  $\alpha$ 1A-Adrenozeptors kann eine unzureichende Erweiterung der Pupille zur Folge haben. Andere ARA besitzen eine geringere Spezifität gegenüber den einzelnen  $\alpha$ 1-Adrenozeptoren, was zu vermehrter Hypotension führen kann (13). Möglicherweise aufgrund dieser Selektivität für  $\alpha$ 1A-Adrenozeptoren besitzt Tamsulosin ein höheres IFIS-Risiko: Gegenüber Alfuzosin wird ein bis zu 40-fach erhöhtes Risiko beschrieben (5;15;17). Für die Praxis ist wichtig, dass Tamsulosin anatomische Veränderungen – möglicherweise eine Atrophie des M. dilatator pupillae – zu bewirken scheint, die sich auch nach Absetzen nicht vollständig zurückbilden (3;5;12;13;18).

Zwar sind überwiegend Männer von IFIS betroffen, was auf die Anwendung von ARA zur Behandlung von LUTS bei BPH zurückgeführt wird. IFIS kann jedoch auch bei Frauen (z. B. nach Off-label-Anwendung von Tamsulosin bei rezidivierenden Nierenkoliken (22)) auftreten, und dann eine höhere Komplikationsrate aufweisen als bei Männern (5;13). Neben der Assoziation mit Tamsulosin und anderen ARA werden weitere Risikofaktoren wie Alter, Hypertonie sowie die Anwendung von Finasterid, Angiotensin-2-Rezeptor-Inhibitoren, Benzodiazepinen und verschiedenen Antipsychotika diskutiert (4;6;13;17).

### Zusammenfassung und Empfehlung der AkdÄ

Ärzte, die Tamsulosin und andere ARA verordnen, sollten sich des IFIS-Risikos bewusst sein und Patienten darüber aufklären, auch bei Anwendung in nicht zugelassener Indikation (Off-label-Anwendung). Insbesondere bei Patienten mit klinischen Hinweisen auf eine Katarakt sollte vor Verordnung eines ARA ein Augenarzt einbezogen werden, um die Wahrscheinlichkeit einer zukünftig erforderlich werdenden Katarakt-Operation abzuschätzen (3;13).

Sowohl die Trübung der Augenlinse als auch die BPH kommen mit zunehmendem Alter häufiger vor. Da die Lebenserwartung steigt, wird vermutlich auch die Zahl der Männer mit beiden Erkrankungen zunehmen. Dadurch können zukünftig mehr Männer, die mit einem ARA (insbesondere Tamsulosin) behandelt wurden, bei einer späteren Katarakt-Operation von einem IFIS betroffen sein.

Bei Männern mit LUTS und bereits geplanter Katarakt-Operation sollte der Eingriff möglichst vor Beginn einer Behandlung mit einem ARA durchgeführt werden. Wenn noch keine Katarakt-Operation durchgeführt wurde, sollte – falls ein ARA unverzichtbar erscheint – ein nicht selektiver ARA wie Alfuzosin gewählt werden, für welche das IFIS-Risiko niedriger eingeschätzt wird als für Tamsulosin. Nach erfolgter Katarakt-Operation kann jeder ARA angewendet werden (3;12;13).

Um vor einer geplanten Katarakt-Operation das IFIS-Risiko einschätzen zu können, sollten sowohl Männer als auch Frauen gezielt nach der Anwendung von ARA (auch länger zurückliegend) gefragt werden. Ophthalmologen können dann gegebenenfalls geeignete Maßnahmen ergreifen, um dem IFIS-Risiko zu begegnen (5;13). Wenn Tamsulosin eingenommen wird, sollte es so früh wie möglich vor einer Katarakt-OP abgesetzt werden

- 13 Christou CD, Tsinopoulos I, Ziakas N, Tzamalidis A: Intraoperative Floppy Iris Syndrome: Updated Perspectives. *Clin Ophthalmol* 2020; 14: 463-471.
- 14 Jan Teper S, Dobrowolski D, Wylegala E: Complications of cataract surgery in patients with BPH treated with alpha 1A-blockers. *Cent European J Urol* 2011; 64: 62-66.
- 15 Blouin MC, Blouin J, Perreault S et al.: Intraoperative floppy-iris syndrome associated with alpha1-adrenoreceptors: comparison of tamsulosin and alfuzosin. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 1227-1234.
- 16 Chang DF, Campbell JR, Colin J et al.: Prospective masked comparison of intraoperative floppy iris syndrome severity with tamsulosin versus alfuzosin. *Ophthalmology* 2014; 121: 829-834.
- 17 Chatziralli IP, Sergentanis TN: Risk factors for intraoperative floppy iris syndrome: a meta-analysis. *Ophthalmology* 2011; 118: 730-735.
- 18 Facio F, Kashiwabusch R, Nishi Y et al.: Benign prostatic hyperplasia. Clinical treatment can complicate cataract surgery. *Int Braz J Urol* 2010; 36: 563-570.
- 19 Gravas S, Cornu JN, Drake MJ et al.: EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO): <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-the-Management-of-Non-neurogenic-Male-LUTS-2018-large-text.pdf> (letzter Zugriff: 16. April 2020). European Association of Urology 2018.
- 20 Lokeshwar SD, Harper BT, Webb E et al.: Epidemiology and treatment modalities for the management of benign prostatic hyperplasia. *Transl Androl Urol* 2019; 8: 529-539.
- 21 Mühlbauer B, Oßwald H: Urologika. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2019*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2019; 997-1007.
- 22 Arbeitskreis Harnsteine der Akademie der Deutschen Urologen, Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.: S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis – Aktualisierung 2018: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-025L\\_S2k\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Metaphylaxe\\_Urolithiasis\\_2019-07\\_1.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-025L_S2k_Diagnostik_Therapie_Metaphylaxe_Urolithiasis_2019-07_1.pdf) (letzter Zugriff: 16. April 2020). AWMF-Registernummer 043-025; DGU 2019.

(3), was nach Kenntnis der AkdÄ bislang jedoch nur selten beachtet wird. Allerdings kann ein IFIS auch durch Absetzen über einen längeren Zeitraum nicht gänzlich vermieden werden (3;12;13).

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

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin  
info@akdae.de

# Manipulation medizinischer Software: US-amerikanisches Unternehmen bekennt sich schuldig

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat im Jahr 2019 vor dem Einfluss kommerzieller Interessen auf medizinische Smartphone-Applikationen (Apps) gewarnt (1). Verschiedene Analysen haben gezeigt, dass bei der Entwicklung von medizinischen Apps nicht immer der gesundheitliche Nutzen der Anwender im Vordergrund steht, sondern auch das kommerzielle Interesse der Hersteller und Anbieter oder ihr Interesse an den Daten der Nutzer. Nun wurde in den USA erstmals ein Gerichtsverfahren gegen ein Unternehmen geführt, das medizinische Software entwickelt (2;3).

Das Unternehmen Practice Fusion mit Sitz in San Francisco entwickelt Software für elektronische Patientenakten, die kostenlos zugänglich ist. Es hat im Rahmen des Gerichtsverfahrens zugegeben, zusammen mit einem Hersteller von opioidhaltigen Schmerzmitteln eine Entscheidungshilfe entwickelt zu haben, um bei Ärzten mehr Verordnungen von Opioiden mit verlängerter Wirkstofffreisetzung zu induzieren. Dafür erhielt Practice Fusion eine Schmiergeldzahlung von fast 1 Mio. US-Dollar, die von der Marketingabteilung des pharmazeutischen Unternehmers (pU) gezahlt wurde. Mitarbeiter der Marketingabteilung des pU, der im Gerichtsverfahren nicht namentlich genannt wird, waren auch an der Entwicklung der Entscheidungshilfe beteiligt.

Die Software funktionierte folgendermaßen: Wenn ein Arzt die elektronische Akte eines Patienten aufrief, erschien ein Pop-up-Fenster mit einer Frage zum Schmerzniveau des Patienten. Ein Dropdown-Menü enthielt dann eine Liste von Behandlungsoptionen, die von medizinischen Standards abwichen: So wurden Opioiden mit verlängerter Wirkstofffreisetzung bereits für Patienten mit nicht schweren Schmerzen vorgeschlagen, die auch durch nicht opioidhaltige Arzneimittel oder durch Opioiden mit schneller Wirkstofffreisetzung angemessen hätten kontrolliert werden können. Die Entscheidungshilfe führte nachweislich zu einer häufigeren Verordnung von Opioiden mit verlängerter Wirkstofffreisetzung (2). Sie wurde von 2016 bis zum Frühjahr 2019 etwa 230 Mio. Mal verwendet. Um die straf- und zivilrechtlichen Vorwürfe beizulegen, erklärte sich der Software-Hersteller im Januar 2020 zur Zahlung von 145 Mio. US-Dollar bereit.

Der oben dargestellte Fall betrifft ein lokales Patientenaktensystem, welches in einzelnen Einrichtungen von Ärzten in den USA genutzt wurde. Zumindest für Verordnungssoftware von Arzneimitteln gibt es in Deutschland Regelungen, die direkte oder indirekte Werbung verhindern (4). In Deutschland werden derzeit schrittweise die medizinischen Anwendungen der Telematikinfrastruktur eingeführt (unter anderem der Nofalldatensatz und der eMedikationsplan). Die Einführung der elektronischen Patientenakte (ePA) nach § 291a SGB V ist für Anfang 2021 geplant (5).

Als Vorteile einer solchen übergreifenden, virtuellen Akte werden häufig genannt, dass sich die dort gespeicherten medizinischen Daten des Patienten schneller als bisher einsehen lassen, da alle mitbehandelnden Ärzte in Echtzeit sehen können, was andere Ärzte an neuen Informationen eingestellt haben. Die große Hoffnung ist, dadurch eine stärker patientenzentrierte und ganzheitliche Versorgung zu befördern.

Schott, G.

Aly, F.

Lieb, K.

## Literatur

- 1 Klemperer D, Schott G, Aly A-F, Lieb K: Medizinische Apps: Vorsicht vor dem Einfluss kommerzieller Interessen der Hersteller. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2019; 46: 92-96.
- 2 Taitsman JK, VanLandingham A, Grimm CA: Commercial influences on electronic health records and adverse effects on clinical decision making. *JAMA Intern Med* 2020; Epub ahead of print: doi: 10.1001/jamainternmed.2020.1318
- 3 Department of Justice, U.S. Attorney's Office, District of Vermont: Electronic health records vendor to pay largest criminal fine in Vermont history and a total of \$145 million to resolve criminal and civil investigations: <https://www.justice.gov/usao-vt/pr/electronic-health-records-vendor-pay-largest-criminal-fine-vermont-history-and-total-145> (letzter Zugriff: 7. Juli 2020). Vermont, 27. Januar 2020.
- 4 Anlage 23 zu § 29 Bundesmantelvertrag – Ärzte: Anforderungskatalog nach § 73 SGB V für Verordnungssoftware: [https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/aerztliche\\_versorgung/bundesmantelvertrag/anlagen\\_zum\\_bundesmantelvertrag/einzelne\\_anlagen\\_zum\\_bmv/bmv\\_anlage\\_23\\_verordnungssoftware\\_arzneimitteldatenbanken.jsp](https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/aerztliche_versorgung/bundesmantelvertrag/anlagen_zum_bundesmantelvertrag/einzelne_anlagen_zum_bmv/bmv_anlage_23_verordnungssoftware_arzneimitteldatenbanken.jsp). Letzter Zugriff: 7. Juli 2020.
- 5 Gesetzentwurf der Bundesregierung: Entwurf eines Gesetzes zum Schutz elektronischer Patientendaten in der Telematikinfrastruktur (Patientendaten-Schutz-Gesetz – PDSG): [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Gesetze\\_und\\_Verordnungen/GuV/P/Gesetzentwurf\\_Patientendaten-Schutz-Gesetz\\_-\\_PDSG.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/P/Gesetzentwurf_Patientendaten-Schutz-Gesetz_-_PDSG.pdf) (letzter Zugriff: 7. Juli 2020). Stand: 31. März 2020.

Die Krankenkassen bieten ihren Versicherten zur Zeit Apps an, mit denen sie ihre elektronische Gesundheitsakte (eGA nach § 68 SGB V) erstellen und verwalten können. Diese überwiegend von Patientenseite befüllten eGA sollen bis 2021 in die ePA nach § 291a SGB V überführt werden. Die einfachste Möglichkeit für einen patientenseitigen Zugriff auf die Daten wird auch hier eine App auf dem Smartphone eines Patienten sein. Inwiefern hier Beeinflussung von Patienten, aber auch Ärzten durch dritte Parteien entstehen kann, ist zurzeit noch nicht absehbar.

### Fazit

Ein US-amerikanisches Software-Unternehmen hat im Rahmen eines Gerichtsverfahrens gestanden, in Kooperation mit einem pharmazeutischen Unternehmer eine Entscheidungshilfe so manipuliert zu haben, dass Ärzte vermehrt opioidhaltige Arzneimittel verschrieben. Die Software wurde auf dem Höhepunkt der Opioid-Krise in den USA eingesetzt – dort sind zehntausende Menschen abhängig von opioidhaltigen Schmerzmitteln (6). Das Beispiel unterstreicht die Forderung der AkdÄ nach Transparenz und Unabhängigkeit von kommerziellen Interessen bei der Entwicklung von medizinischer Software, auch in Hinblick auf die geplante digitale Transformation im deutschen Gesundheitswesen.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

6 Wakeman SE: Diagnosis and treatment of opioid use disorder in 2020: JAMA 2020; Epub ahead of print. doi: 10.1001/jama.2020.4104

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

Dr. med. Farid Aly, Berlin

Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz

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



# Wege zur Unabhängigkeit von kommerziellen Interessen in der Medizin – der Beitrag der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Finanzielle Interessenkonflikte können die Integrität der Wissenschaft gefährden, ebenso wie die Objektivität der Ausbildung, die Qualität der Gesundheitsversorgung und das Vertrauen der Öffentlichkeit in die Medizin – zu diesem Ergebnis kam das US-amerikanische „Institute of Medicine“ in einem Bericht aus dem Jahr 2009 (1). Eine Dekade später legte „The British Medical Journal“ erneut den Fokus auf den Einfluss kommerzieller Interessen auf die Gesundheit und Gesundheitsversorgung, indem es dazu aufrief, Artikel zum Thema einzureichen (2). Eine der darauffolgenden Publikationen beschäftigte sich mit Wegen zur Unabhängigkeit von kommerziellen Einflüssen in Forschung, Ausbildung und Praxis im Gesundheitswesen (3). Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schilderte in einem Leserbrief dazu ihre Aktivitäten in diesem Bereich (4), von denen wir einige hier vorstellen möchten. Denn seit ihrer Gründung im Jahr 1911 ist ein wesentliches Ziel der AkdÄ, Ärzte unabhängig von Interessen pharmazeutischer Unternehmer (pU) über Arzneimittel zu informieren (5).

Zu den Hauptaufgaben der AkdÄ gehören:

- die Versorgung der Ärzteschaft mit vielfältigen, unabhängigen und aktuellen Informationen zur rationalen Arzneimitteltherapie und Arzneimittelsicherheit
- Stellungnahmen für die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) nach § 35a SGB V
- Erfassung, Dokumentation und Auswertung von Berichten über Nebenwirkungen.

Bei der Erfüllung dieser Aufgaben ist für die AkdÄ die Unabhängigkeit ihrer Mitglieder von größter Bedeutung. Seit 2002 müssen alle ordentlichen und außerordentlichen Mitglieder sowie die wissenschaftlichen Mitarbeiter der Geschäftsstelle dem Vorsitzenden ihre Interessenkonflikte erklären, die sich aus finanziellen Beziehungen zu pU und Herstellern von Medizinprodukten (HvM) ergeben. Die Erklärungen der AkdÄ-Mitglieder waren zunächst vertraulich. Seit 2014 sind sie jedoch auf der AkdÄ-Homepage öffentlich zugänglich und enthalten auch die Höhe der Zahlungen und Angaben zu nicht finanziellen Interessenkonflikten (6). Diese Transparenz wurde von den Mitgliedern der AkdÄ freiwillig festgelegt. Sie ist nicht selbstverständlich, da Interessenkonflikte in Deutschland nicht aufgrund einer gesetzlichen Verpflichtung transparent gemacht werden müssen – im Unterschied zu vielen anderen Ländern, auch in Europa (7).

Die AkdÄ ist außerdem bestrebt, Interessenkonflikte bei ihren Mitgliedern zu reduzieren. So wurden bevorzugt neue Mitglieder berufen, die bei großer fachlicher Expertise keine finanziellen Verbindungen zu pU und HvM haben. Außerdem wurde in der Kommission das Risiko einer Verzerrung von Empfehlungen und Arzneimittelbewertungen durch Interessenkonflikte ausführlich diskutiert. In der Folge haben die Mitglieder der AkdÄ ihre finanziellen Verbindungen zu pU und HvM verringert: Beispielsweise hatten in den Jahren 2010–2013 18 von 37 (49 %) ordentlichen Mitgliedern Interessenkonflikte durch die Tätig-

Schott, G.

Lieb, K.

Ludwig, W.-D.

für den

Fachausschuss für

Transparenz

und Unabhängigkeit

der AkdÄ<sup>1</sup>

## Literatur

- 1 Committee on Conflict of Interest in Medical Research Education and Practice, Institute of Medicine: Lo B, Field MJ (Hrsg.): Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice. 1. Aufl.; Washington D.C.: National Academies Press, 2009.
- 2 Moynihan R, Macdonald H, Heneghan C et al.: Commercial interests, transparency, and independence: a call for submissions. *BMJ* 2019; 365: l1706.
- 3 Moynihan R, Bero L, Hill S et al.: Pathways to independence: towards producing and using trustworthy evidence. *BMJ* 2019; 67: l6576.
- 4 Schott G, Lieb K, Ludwig W-D: Rapid response to: Pathways to independence: towards producing and using trustworthy evidence. *BMJ* 2019; 367: l6576.
- 5 Müller-Oerlinghausen B: Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft im Spannungsfeld der Interessen von Ärzteschaft und pharmazeutischer Industrie – Eine Geschichte von Erfolgen und Niederlagen 1911–2010. In: Stiftung Deutsches Technikmuseum Berlin, Schering Stiftung (Hrsg.). Pillen und Pipetten: Facetten einer Schlüsselindustrie. Koehler & Amelang GmbH: Leipzig, 2010; 186-201.
- 6 Mitglieder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: <https://www.akdae.de/Kommission/Organisation/Mitglieder/>. Letzter Zugriff: 22. April 2020.
- 7 Mental Health Europe (MHE): Shedding Light: <https://www.mhe-sme.org/shedding-light/>. Letzter Zugriff: 22. April 2020.

keit für „advisory boards“ und/oder das Halten von Vorträgen für pU verglichen mit 7 von 38 (18 %) im Jahr 2017.

Die AkdÄ hat sich außerdem dafür eingesetzt, das Bewusstsein aller Ärzte in Deutschland für Interessenkonflikte und ihren möglichen Einfluss auf medizinische Entscheidungen, Empfehlungen sowie die ärztliche Fort- und Weiterbildung zu schärfen. Dies war ein Grund dafür, dass im Jahr 2014 auf Beschluss der Bundesärztekammer (BÄK) bei der AkdÄ ein Fachausschuss für Transparenz und Unabhängigkeit in der Medizin eingerichtet wurde (8). Ziel des Fachausschusses ist es, eine Kultur der wissenschaftlichen Unabhängigkeit innerhalb der Ärzteschaft zu fördern. Er entwickelt und verbreitet Strategien zur Vermeidung von Interessenkonflikten und gegebenenfalls zum korrekten Umgang mit ihnen. So führte die AkdÄ im Jahr 2016 Regeln für unabhängige Fortbildungsveranstaltungen ein, begleitet von einem Evaluationsbogen. Kontinuierlich beteiligt sich die AkdÄ an der öffentlichen Diskussion zu Interessenkonflikten, beispielsweise durch die Veröffentlichung von Stellungnahmen. In Abstimmung mit der BÄK hat sie sich unter anderem für eine verpflichtende Transparenz von Interessenkonflikten in Deutschland eingesetzt (9).

Die AkdÄ hat auch selbst wissenschaftliche Untersuchungen zum Thema Unabhängigkeit durchgeführt: Sie hat Forschungsergebnisse zum Einfluss von Interessenkonflikten auf Arzneimittelstudien (10;11) und klinische Leitlinien (12;13) veröffentlicht. Mitglieder der AkdÄ haben ein Buch über Interessenkonflikte in der Medizin herausgegeben, das als eines der Standardwerke zu diesem Thema in Deutschland gilt (14).

## Fazit

Um bei der Bewertung von Arzneimitteln und therapeutischen Strategien Unabhängigkeit von kommerziellen Interessen zu sichern, hat die AkdÄ strenge Regeln zur Transparenz und zum Umgang mit Interessenkonflikten verabschiedet und die Interessenkonflikte ihrer Mitglieder in den letzten Jahren kontinuierlich reduziert. Die AkdÄ setzt sich weiter für Unabhängigkeit von kommerziellen Interessen in der Medizin ein. Aktuell beschäftigt sie sich beispielsweise mit Anwendungsbeobachtungen und bereitet hierzu eine Stellungnahme vor. Außerdem engagiert sie sich weiterhin für unabhängige Fortbildungsveranstaltungen und eine verpflichtende Transparenz von Interessenkonflikten. Auch die weitere Reduktion der Interessenkonflikte ihrer Mitglieder ist ihr ein Anliegen.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

Informationen zu Interessenkonflikten im Medizinstudium finden Sie unter: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/2020-1-2/089h/>

- 8 Fachausschuss für Transparenz und Unabhängigkeit der AkdÄ: <https://www.akdae.de/Kommission/Organisation/Mitglieder/Fachausschuesse/Transparenz/>. Letzter Zugriff: 22. April 2020.
- 9 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Ein Physician Payments Sunshine Act für Deutschland? Eine Stellungnahme zu Vor- und Nachteilen verpflichtender Transparenz von Interessenkonflikten durch Industriebeziehungen. Stellungnahme der AkdÄ in Abstimmung mit der Bundesärztekammer. Dtsch Arztebl 2019; 116: A 390-392.
- 10 Schott G, Pacht H, Limbach U et al.: The financing of drug trials by pharmaceutical companies and its consequences. Part 1: a qualitative, systematic review of the literature on possible influences on the findings, protocols, and quality of drug trials. Dtsch Arztebl Int 2010; 107: 279-285.
- 11 Schott G, Pacht H, Limbach U et al.: The financing of drug trials by pharmaceutical companies and its consequences. Part 2: a qualitative, systematic review of the literature on possible influences on authorship, access to trial data, and trial registration and publication. Dtsch Arztebl Int 2010; 107: 295-301.
- 12 Schott G, Dünneberger C, Mühlbauer B et al.: Does the pharmaceutical industry influence guidelines? – two examples from Germany. Dtsch Arztebl Int 2013; 110: 575-583.
- 13 Schott G, Lieb K, König J et al.: Declaration and handling of conflicts of interest in guidelines: a study of s1 guidelines from German specialist societies from 2010–2013. Dtsch Arztebl Int 2015; 112: 445-451.
- 14 Lieb K, Klemperer D, Köbel R, Ludwig W-D (Hrsg.): Interessenkonflikte, Korruption und Compliance im Gesundheitswesen. 1. Aufl.; Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2018.

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

Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Berlin

für den Fachausschuss für Transparenz und Unabhängigkeit der AkdÄ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>weitere Mitglieder des Fachausschusses:  
Prof. Dr. med. Christopher Baethge, Prof. Dr. David Klemperer,  
Prof. Dr. Johannes Köbberling, Prof. Dr. Thomas Lempert,  
Prof. Dr. Bruno Müller-Oerlinghausen, Dr. med. Birke Schneider

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

# Anwendungsbeobachtungen: Erkenntnisgewinn ist gering

Nachdruck aus: Deutsches Ärzteblatt 2020; 117: A 1380-1381

Obwohl sie die relevanten Fragen nicht beantworten, die nach der Zulassung eines Arzneimittels offenbleiben, sind Anwendungsbeobachtungen weit verbreitet. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft rät Ärzten deshalb, an keinen Anwendungsbeobachtungen teilzunehmen.

Pharmazeutische Unternehmer beschreiben Anwendungsbeobachtungen (AWB) als „unverzichtbares Instrument für die Arzneimittelforschung“, in denen unter Alltagsbedingungen wichtige Informationen zu einem Arzneimittel gewonnen werden, zum Beispiel zur Langzeitwirksamkeit und zu noch nicht bekannten Nebenwirkungen (1). Untersuchungen zeigen jedoch, dass sich hinter AWB oftmals Marketingmaßnahmen mit geringem wissenschaftlichen Anspruch verbergen (2;3).

AWB sind eine Untergruppe der nichtinterventionellen Studien im Sinne von § 4 Abs. 23 Satz 3 Arzneimittelgesetz (AMG) (4). Im Unterschied zu interventionellen Studien folgen Diagnose, Behandlung und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis. Die Arzneimittel werden in den AWB wie in der Fach- oder Gebrauchsinformation beschrieben angewendet. Es dürfen keine über die Standardtherapie hinausgehenden zusätzlichen diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen an den teilnehmenden Patientinnen und Patienten vorgenommen werden, sonst handelt es sich um eine genehmigungspflichtige klinische Prüfung. AWB sind hingegen nicht genehmigungspflichtig.

## Patienten aufklären

Wenn ein pharmazeutischer Unternehmer eine AWB durchführt, muss er sie jedoch nach § 67 Abs. 6 AMG unverzüglich der zuständigen Bundesoberbehörde, also dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), oder dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI), der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV), dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und dem Verband der privaten Krankenversicherung anzeigen. Nach den Empfehlungen des BfArM und des PEI sollten Patienten über die Teilnahme an einer AWB aufgeklärt werden (5). Die Teilnahme sollte nur freiwillig und nach Einverständnis der Patienten möglich sein. Vor der Durchführung einer AWB wird eine Beratung durch eine Ethikkommission empfohlen. AWB sind abzugrenzen von Post-Authorisation Safety Studies (PASS) oder Post-Authorisation Efficacy Studies (PAES), die von den regulatorischen Behörden, vor allem der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), meist im Zusammenhang mit der Neuzulassung einer Substanz als nichtinterventionelle oder interventionelle Studien angeordnet oder freiwillig von pharmazeutischen Unternehmen durchgeführt werden (6).

Die vorhandenen Daten weisen darauf hin, dass eine erhebliche Anzahl von AWB in Deutschland durchgeführt wird (7). Angaben der KBV zufolge wurden 2016 insgesamt 98 AWB als abgeschlossen gemeldet, an denen 5231 Ärztinnen und Ärzte und circa 30742 Patientinnen und Patienten teilnahmen. Bei Befragungen von niedergelassenen Ärzten in

Schott, G.

Ludwig, W.-D.

Lieb, K.

für den

Fachausschuss für

Transparenz und

Unabhängigkeit der

Arzneimittelkommission

der deutschen Ärzteschaft

(AkdÄ)

## Literatur

- 1 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA): Anwendungsbeobachtungen nach strengen Regeln: <https://www.vfa.de/de/patienten/artikel-patienten/anwendungsbeobachtungen-nach-strengen-regeln.html> (last accessed on 22 April 2020).
- 2 Dietrich ES: Die meisten deutschen Anwendungsbeobachtungen sind zur Generierung wissenschaftlich valider Erkenntnisse nicht geeignet. *PharmacoEconomics – German Research Articles* 2009, 7: 3–14.
- 3 Gale EA: Post-marketing studies of new insulins: sales or science? *BMJ* 2012; 344: e3974.
- 4 Wem nutzen Anwendungsbeobachtungen? *Arzneimittelbrief* 2017; 51: 48DB01.
- 5 Gemeinsame Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zu Anwendungsbeobachtungen nach § 67 Absatz 6 Arzneimittelgesetz und zur Anzeige von nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsprüfungen nach § 63 f Arzneimittelgesetz, 20. Dezember 2019. [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/klin-pr/nichtInterventPruef/Gemeinsame%20Empfehlungen%20zu%20AWB%20und%20PASS.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=1](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/klin-pr/nichtInterventPruef/Gemeinsame%20Empfehlungen%20zu%20AWB%20und%20PASS.pdf?__blob=publicationFile&v=1) (last accessed on 22 April 2020).
- 6 European Medicines Agency (EMA): Human regulatory: Post-authorisation: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation> (last accessed on 22 April 2020).
- 7 Koch C, Appel AS, Lieb K, Lubner SM, Kölbl R: Sind Anwendungsbeobachtungen ein Marketing-Tool? *MedR* 2018; 36: 225–31.

### PASS und PAES

Eine Post-Authorisation Safety Study (PASS) wird nach der Zulassung eines Arzneimittels durchgeführt, um weitere Informationen zur Sicherheit dieses Arzneimittels zu erhalten oder um die Wirksamkeit von Risikomanagementmaßnahmen zu messen. Auf diese Weise sollen Sicherheitsrisiken identifiziert, charakterisiert oder quantifiziert und das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels bestätigt werden.

Eine Post-Authorisation Efficacy Study (PAES) kann freiwillig durchgeführt werden oder von den Zulassungsbehörden auferlegt worden sein. Es handelt sich um Studien der Phase IV zur Ergänzung der Wirksamkeitsdaten, die zum Zeitpunkt der ersten Zulassung verfügbar sind, und zur Erhebung von Langzeitdaten dazu, wie gut das Arzneimittel wirkt, während es bereits weitläufig angewendet wird.

Deutschland aus dem Jahr 2008 erklärte beinahe die Hälfte der 208 Teilnehmer, jährlich in mindestens eine AWB involviert gewesen zu sein (8).

### Schlechte Qualität

Untersuchungen zeigen, dass AWB vor allem zu teuren Arzneimitteln durchgeführt werden, darunter antineoplastische und immunmodulatorische Arzneimittel, aber auch Röntgenkontrastmittel (2;9;10). Einige dieser Arzneimittel sind bereits viele Jahre auf dem Markt (11). Die wissenschaftliche Qualität der meisten AWB ist schlecht, zum Beispiel weil sie Fragestellungen untersuchen, die nicht mit dem Design einer AWB zu beantworten sind. Außerdem werden nur von wenigen AWB die Ergebnisse publiziert. Die Stichprobengröße in AWB ist häufig zu klein, um seltene Nebenwirkungen zu entdecken (12). Teilnehmende Ärzte müssen dem pharmazeutischen Unternehmer häufig Vertraulichkeit über alle Daten zusichern. Dadurch entsteht die Gefahr, dass für den pharmazeutischen Unternehmer ungünstige Ergebnisse verheimlicht werden. Darüber hinaus sind die Vergütungen für AWB oft unangemessen hoch oder werden nicht ausreichend begründet – obwohl dies eindeutig rechtlich gefordert wird. Diese Befunde sprechen dafür, dass AWB von pharmazeutischen Unternehmern meist initiiert werden, um die Verkaufszahlen des „untersuchten“ Arzneimittels zu steigern und den teilnehmenden Ärzten Geld zukommen zu lassen.

Analysen belegen, dass AWB das Ordnungsverhalten von Ärzten verändern können (3). So zeigte eine aktuelle Untersuchung, dass Ärzte, die an einer AWB teilnehmen, das entsprechende Arzneimittel während der Studie und im Jahr danach signifikant häufiger verschreiben (13). Dieses Ergebnis wirft Fragen auf hinsichtlich des rein beobachtenden Charakters von AWB. Auch die Vorgänge um Daclizumab (Zinbryta®, Biogen), das im Jahr 2016 zur Behandlung der schubförmig verlaufenden Form der Multiplen Sklerose (MS) zugelassen wurde, weisen auf eine Veränderung des Ordnungsverhaltens durch AWB hin. Nur eineinhalb Jahre später wurde das Arzneimittel wegen schwerer und teils tödlich verlaufender Nebenwirkungen vom Markt genommen. Zur Einführung von Daclizumab zur Behandlung der MS versuchte der pharmazeutische Unternehmer trotz eines laufenden Risikobewertungsverfahrens mithilfe einer AWB rasch einen größeren Marktanteil zu erlangen. Die AWB wurde nur in Deutschland durchgeführt, sodass die weit überwiegende Zahl der Patienten, die in Europa Daclizumab erhielten, aus Deutschland kam: 2890 Patienten im Vergleich zu 400 Patienten, die aus dem restlichen Europa stammten. Mindestens sieben Todesfälle wurden mit der Anwendung von Daclizumab in Zusammenhang gebracht, die meisten davon in Deutschland (14).

8 Lieb K, Brandtönies S: A survey of German physicians in private practice about contacts with pharmaceutical sales representatives. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 392–8.

9 Gregor-Patera N, Schader M, Wild C: Nicht-Interventionelle Studien (NIS) in Österreich. Systematische Analyse. Rapid Assessment Nr. 7c; Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment 2016.

10 Grill M: Radiologen: Extra-Profit mit Kontrastmitteln (Stand: 1. August 2019); <https://daserste.ndr.de/panorama/archiv/2019/Radiologen-Extra-Profit-mit-Kontrastmitteln,kontrastmittel108.html> (last accessed on 22 April 2020).

11 Koch C, Appel AS, Lubner SM: Anwendungsbeobachtungen als Marketing-Tool. In: Köbel R (eds.): *Institutionelle Korruption und Arzneimittelvertrieb*. Berlin, Heidelberg: Springer 2019; 181–96.

12 Spelsberg A, Prugger C, Doshi P et al.: Contribution of industry funded post-marketing studies to drug safety: survey of notifications submitted to regulatory agencies. *BMJ* 2017; 256: j337.

13 Koch C, Schleeff J, Techen F, Wollschläger D, Schott G, Köbel R, Lieb K: Effect of physicians' participation in non-interventional post-marketing studies on their prescription habits: a retrospective two-armed cohort study. *PLoS Med* 2020 Jun 26; 17(6): e1003151. doi: 10.1371/journal.pmed.1003151.

14 Rainer S, Seidemann C: Neue Medikamente – mehr Risiken für Patienten?: <https://www.daserste.de/information/wirtschaft-boerse/plusminus/sendung/ndr/medikamente-zulassung-100.html> (last accessed on 20 February 2020).

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) empfiehlt Kolleginnen und Kollegen, bei Studien nach der Zulassung oder Registrierung eines Arzneimittels nur an PASS oder PAES teilzunehmen. Sie rät von der Teilnahme an AWB ab. Gegen die Teilnahme an einer AWB sprechen laut KBV insbesondere folgende Aspekte (15):

- ungewöhnlich hohe Teilnehmerzahlen,
- ungewöhnlich hohe Vergütungen,
- Studien zu längst eingeführten, gut erprobten Arzneimitteln,
- mehrere unterschiedliche, einander sehr ähnliche AWB zum selben Arzneimittel.

Wenn an einer PASS oder PAES teilgenommen wird, sollte sich die Vergütung für die Teilnahme an der Ziffer 85 der Amtlichen Gebührenordnung für Ärzte für die „Vergütung für eine schriftliche gutachterliche Äußerung mit einem das gewöhnliche Maß übersteigenden Aufwand“ orientieren und einen Stundensatz von 75 Euro nicht überschreiten (11).

### Keine Teilnahme

AWB können die relevanten Fragen nicht beantworten, die nach der Zulassung eines Arzneimittels offenbleiben, beispielsweise zum Nutzen und Schaden im Vergleich mit verschiedenen anderen Arzneimitteln in sogenannten Head-to-Head-Studien oder zur Arzneimittelsicherheit (16;17). In der Regel beantworten aber AWB auch nicht die Fragen, die sie beantworten könnten, zum Beispiel zur Adhärenz der Patienten, zur Durchführung notwendiger Kontrolluntersuchungen oder zur Anwendung des Arzneimittels außerhalb der Zulassung. Deswegen rät die AkdÄ Kolleginnen und Kollegen von der Teilnahme an AWB ab.

15 Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Anwendungsbeobachtungen: Meldungen und Abschlüsse von Anwendungsbeobachtungen an die KBV: [https://www.kbv.de/html/themen\\_23913.php](https://www.kbv.de/html/themen_23913.php) (last accessed on 22 April 2020).

16 Ludwig WD: Zulassungsverfahren für neue Arzneimittel in Europa. In: Schwabe U, Paffrath, D, Ludwig WD, Klauber J (eds.): Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin: Springer-Verlag 2018; 27–52.

17 Windeler J: Erkenntnisse nach der Zulassung von Arzneimitteln – Was wir brauchen und was wir bekommen. Vortrag auf der Tagung „Post-Marketing-Studien (Anwendungsbeobachtungen) in Deutschland und Europa – tragen sie zur Arzneimittelsicherheit bei?“, Berlin, 16. November 2017: [https://www.transparency.de/fileadmin/Redaktion/Bilder/Veranstaltungen/2017/Symposium\\_zu\\_Post-Marketing-Studien/TPI\\_Post-Marketing\\_Berlin\\_Windeler.pdf](https://www.transparency.de/fileadmin/Redaktion/Bilder/Veranstaltungen/2017/Symposium_zu_Post-Marketing-Studien/TPI_Post-Marketing_Berlin_Windeler.pdf) (last accessed on 22 April 2020).

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

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Berlin

Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz

für den Fachausschuss für Transparenz und Unabhängigkeit  
der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

## Dosierung auf Rezepten ab November 2020

Ab dem 1. November 2020 muss bei Verschreibung von Humanarzneimitteln die Dosierung auf Rezepten verpflichtend angegeben werden (Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV)).

Dies gilt nicht, wenn dem Patienten ein Medikationsplan, der das verschriebene Arzneimittel umfasst, oder eine entsprechende schriftliche Dosierungsanweisung des Arztes vorliegt. Das muss der Arzt allerdings auch in der Verschreibung kenntlich gemacht haben. Die Angabe ist auch dann nicht erforderlich, wenn das verschriebene Arzneimittel unmittelbar an den Arzt abgegeben wird (1).

Die neue Vorschrift soll im Rahmen des Medikationsprozesses zu einer verbesserten Transparenz für alle Beteiligten und somit auch zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit beitragen (2). Verpflichtend gilt sie für Verordnungen auf Kassen- und Privatrezepten, allerdings ist die Angabe einer Dosierung aus Gründen der Arzneimitteltherapiesicherheit grundsätzlich zu empfehlen.

Die Verordnungssoftware für den vertragsärztlichen Bereich unterstützt Ärzte bei diesem Prozess verpflichtend bereits einen Monat vor der gesetzlichen Frist ab dem 1. Oktober 2020. Durch die frühzeitige Implementierung sollen etwaige Rückfragen von Apothekern an die Arztpraxis ab November 2020 deutlich reduziert werden. Softwaregestützt wird die Dosierung (zum Beispiel „>>1-0-1<<“) hinter dem verordneten Produkt am Ende der Ordnungszeile aufgeführt. Die Kennzeichnung, dass ein Medikationsplan oder eine schriftliche Dosierungsanweisung vorliegt, erfolgt über das Kürzel „>>Dj<<“, ebenfalls am Ende der Ordnungszeile.

Fehlt die Dosierung auf dem Rezept oder aber auch das Geburtsdatum des Patienten, das Datum der Ausfertigung, die Darreichungsform (sofern nicht ohnehin deutlich) oder die Gebrauchsanweisung bei Rezepturen, so kann nach der Neuregelung der Apotheker, wenn ein dringender Fall vorliegt und eine Rücksprache mit dem Arzt nicht möglich ist, die Verschreibung insoweit ergänzen.

Fehlt der Vorname oder die Telefonnummer des Arztes oder der Hinweis in der Verschreibung auf einen Medikationsplan, der das verschriebene Arzneimittel umfasst, oder eine schriftliche Dosierungsanweisung, so kann der Apotheker auch ohne Rücksprache mit dem Arzt die Verschreibung insoweit ergänzen, wenn ihm diese Angaben zweifelsfrei bekannt sind (1).

Für Verschreibungen, die zu dem Zweck ausgestellt werden, in einem anderen Mitgliedsstaat der Europäischen Union, in einem Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum (Island, Liechtenstein, Norwegen) oder in der Schweiz eingelöst zu werden, gilt diese Regelung zur verpflichtenden Angabe der Dosierung bereits seit 2014. Hierbei sollen auch Wirkstoffverordnungen erfolgen. Die Bezeichnung eines Fertigarzneimittels darf nur verwendet werden, wenn das verschriebene Arzneimittel ein biologisches Arzneimittel ist oder der Arzt es für medizinisch erforderlich hält. Im letzten Fall hat die Verschreibung eine kurze Begründung für die Verwendung des Fertigarzneimittelnamens zu enthalten (3).

Dicheva-Radev, S.

### Literatur

- 1 Achtzehnte Verordnung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung (18. AMVVÄndV) vom 25.10.2019. Verfügbar unter: [https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav#\\_\\_bgbl\\_\\_%2F%2F\\*%5B%40attr\\_id%3D%27bgbl119s1490.pdf%27%5D\\_\\_1594709547156](https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav#__bgbl__%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl119s1490.pdf%27%5D__1594709547156).
- 2 Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit und des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft: Achtzehnte Verordnung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung vom 10.05.2019. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Gesetze\\_und\\_Verordnungen/GuV/A/18.\\_AMVV-AE\\_VO.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/A/18._AMVV-AE_VO.pdf).
- 3 Verordnung zur Umsetzung der Regelungen der Europäischen Union über die Anerkennung von in anderen Mitgliedstaaten ausgestellten ärztlichen oder zahnärztlichen Verschreibungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten vom 26.05.2014. Verfügbar unter: [https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav#\\_\\_bgbl\\_\\_%2F%2F\\*%5B%40attr\\_id%3D%27bgbl114s0598.pdf%27%5D\\_\\_1594712239643](https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav#__bgbl__%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl114s0598.pdf%27%5D__1594712239643).

### Beispiele für Dosierungsangaben

#### Angabe einer Dosierung:

Metoprolol – XXX-Pharma 100 mg 100 Tbl. N3 PZN01234567; softwaregestützte Eintragung: „>>1-0-1<<“

#### Angabe, dass eine schriftliche Dosierungsanweisung oder ein Medikationsplan vorliegt:

Ramipril – yyy-Pharma 2,5 mg 100 Tbl. N3 PZN01234567; softwaregestützte Eintragung: „>>Dj<<“

#### Beispiel Betäubungsmittel

#### Angabe einer Dosierung:

Oxycodon – XY-Pharma 20 mg Retardtabletten 20 St. N1 PZN01234567;  
softwaregestützte Eintragung: „>>2 x tägl. (morgens und abends) 1 Tablette<<“

#### Angabe, dass eine schriftliche Dosierungsanweisung vorliegt:

Fentanyl – zzz-Pharma 12 µg/h 5 Matrixpfl. 2,89 mg N1 PZN01234567;  
softwaregestützte Eintragung: „>>gemäß schriftlicher Anweisung<<“

## Fazit für die Praxis

- Ab dem 1. November 2020 muss auf Arzneimittelverordnungen die Dosierung angegeben werden.
- Die Angabe der Dosierung kann durch den Hinweis auf einen Medikationsplan bzw. auf eine schriftliche Dosierungsanweisung, die dem Patienten vorliegt, ersetzt werden.
- Die Regelung gilt verpflichtend für Kassenrezepte (Muster 16) und für Privatrezepte und wird aufgrund der Arzneimitteltherapiesicherheit auch für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel empfohlen („Grünes Rezept“).
- Bei der Verordnung von Betäubungsmitteln gilt weiterhin die verpflichtende Angabe einer Gebrauchsanweisung mit Einzel- und Tagesgabe oder im Falle, dass dem Patienten eine schriftliche Gebrauchsanweisung übergeben wurde, ein Hinweis auf diese schriftliche Gebrauchsanweisung (§ 9 BtMVV).

#### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

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

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

## Fortbildung der AkdÄ in Bremen

Wir berichten über die Fortbildung der AkdÄ in Bremen in Kooperation mit der Ärztekammer Bremen und der Kassenärztlichen Vereinigung Bremen, die erstmalig am 7. März 2020 stattfand und großes Interesse bei den zahlreich erschienenen ärztlichen Kollegen fand.

Die für die Teilnehmer kostenfreie Veranstaltung richtete sich an klinisch tätige Ärzte und war mit drei Fortbildungspunkten anerkannt. Das umfassende Programm bot ein breites thematisches Spektrum an: Einsatz von Biosimilars (Vortrag Frau Dr. Stanislava Dicheva-Radev), Antibiotika und ihre Resistenzen (Vortrag Prof. Dr. med. Horst Luckhaupt) und Arzneimittel mit Suchtpotenzial (Vortrag Benjamin Ochs). Unter aktuellen medizinischen Gesichtspunkten wurde dabei der neueste Stand der Forschung vorgestellt und zugleich hinsichtlich seiner Bedeutung für die Praxis diskutiert.

Moderiert wurde die Fortbildung von der Geschäftsführerin der AkdÄ Frau Dr. med. Katrin Bräutigam. Die Vorträge stehen Ihnen auf der Internetseite der AkdÄ zur Verfügung: <https://www.akdae.de/Fortbildung/Vortraege/index.html>.

### Einsatz von Biosimilars

Frau Dr. Stanislava Dicheva-Radev stellte einführend den Leitfaden „Biosimilars“ der AkdÄ vor, der im Jahr 2017 erschienen ist, um mit unabhängigen, verständlichen Informationen zu Biosimilars die evidenzbasierten, zweckmäßigen Therapieentscheidungen der Ärzte zu unterstützen. Zum Einstieg ins Thema führte sie die Unterschiede zwischen chemisch-synthetischen und biologischen Arzneimitteln aus und ging ausführlich auf die pharmakologisch sehr heterogene Gruppe der Biologika ein. Weiterhin stellte Frau Dr. Dicheva-Radev die derzeit zugelassenen Biosimilars vor und ging auf die Eigenschaften von Biosimilars ein, die ihnen häufig als ihre Nachteile vorgehalten werden wie Mikrovariabilität, Extrapolation und Immunogenität. Besondere Aufmerksamkeit widmete die Referentin der Austauschbarkeit von Biologika und Biosimilars und stellte einige sogenannte Switch-Studien vor, die die Umstellung von Patienten von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar überprüft haben. Abschließend wurden die Empfehlungen der AkdÄ zum Einsatz von Biosimilars präsentiert sowie die Verordnungszahlen zu Biosimilars in Bremen im Jahre 2018.

### Antibiotika und ihre Resistenzen

Prof. Dr. med. Luckhaupt referierte anhand von eindrucksvollen Bildern zu häufigen Erkrankungen aus dem HNO-Bereich. Er gab dabei ausführliche Empfehlungen zur Diagnostik dieser Erkrankungen und berichtete vom Umgang damit in seinem Praxisalltag in einem großen Krankenhaus in Dortmund. Der Experte begann mit der kindlichen Mittelohrentzündung und der sich daraus ergebenden, zwar seltenen, aber immer noch vorkommenden Mastoiditis, die vor allem bei Kindern mit Immunschwäche bzw. bei sehr virulenten Erregern auftreten kann und in der Regel nicht nur antibiotisch, sondern auch operativ behandelt werden muss. Weiter ging es mit der akuten Rhinosinusitis, zu der sich in den letzten Jahren laut Prof. Dr. med. Luckhaupt ein echter Paradigmenwechsel vollzogen hat, da die Erkrankung nicht mehr primär mit Antibiotika behandelt wird,



sondern mit abschwellenden Maßnahmen wie Kochsalzspülungen, Inhalationen und abschwellenden Nasensprays und gegebenenfalls Analgetika. Er führte aus, dass eine antibiotische Therapie nur bei starken Schmerzen und Fieber sowie bei therapierefraktären Verläufen indiziert sei. Dies gelte auch für die akute Tonsillopharyngitis, die zu 70 bis 80 % viral bedingt ist. Daher sei es besonders wichtig, anhand der klinischen Symptomatik und Scores abzuwägen, ob sie bakteriell bedingt sein könnten bzw. ob auf eine Antibiose verzichtet werden könne. Die Gefahr von aus Streptokokkeninfektionen resultierenden Folgeerkrankungen sei in Europa äußerst selten. Weiterhin ging Prof. Dr. med. Luckhaupt auf in Deutschland selten vorkommende HNO-Erkrankungen wie Mononukleose, Diphtherie und Lymphadenitis sowie auf Oberlippen- bzw. Nasenfurunkel ein. Er beendete seinen Vortrag mit Empfehlungen für die Ärzte zu strenger Indikationsstellung, geeigneter Dosierung und kürzeren Einnahmezeiten bei Antibiotikaverordnung, um die günstige Resistenzsituation bei den Erregern häufiger Infektionen im ambulanten Bereich in Deutschland weiterhin aufrechterhalten zu können.

### **Arzneimittel mit Suchtpotenzial – wo beginnen Missbrauch und Abhängigkeit?**

Der Arzt Benjamin Ochs griff das Thema Suchtpotenzial von Arzneimitteln und Arzneimittelabhängigkeit auf und begann seinen Vortrag mit einer Darstellung des Arzneimittelmarkts in Deutschland und den verordneten Dosen an Arzneimitteln, die ein eigenständiges Abhängigkeitspotenzial aufweisen. Er wies darauf hin, dass schätzungsweise 1,5 Mio. Menschen in Deutschland medikamentenabhängig sind. Dabei spielen insbesondere die Benzodiazepine und die Z-Substanzen eine wichtige Rolle, obwohl es für die letzteren lange Zeit die Hoffnung gab, dass sie ein Abhängigkeitspotenzial nicht oder nur in eingeschränkter Form aufweisen. Weiterhin ging der Experte auf die Eigenschaften ein, die bei einem Arzneimittel ein Abhängigkeitspotenzial bedingen. Dazu gehöre vor allem eine pharmakologische Interaktion mit vier Neurotransmittern im synaptischen Spalt: GABA, Endorphine, Dopamin und Endocannabinoide. Ein Abhängigkeitspotenzial wiesen demnach vor allem Benzodiazepine, Z-Substanzen, Barbiturate, Opiate, Stimulanzien und Cannabinoide auf. Einige Arzneimittel rufen zwar keine „echte“ Abhängigkeit hervor, werden aber von den Patienten in einer abhängigkeitsähnlichen Form konsumiert bzw. missbraucht wie z. B. Laxanzien, Steroide und abschwellende Nasensprays.

Herr Ochs stellte die Kriterien der ICD-10 für eine Abhängigkeit vor: klare Unfähigkeit zur Abstinenz und Zwang zum Konsumieren, Kontrollverlust, Tendenz zur Toleranzentwicklung und Dosissteigerung und Entzugssymptome. Wenn drei davon über den Zeitraum von mindestens einigen Wochen zutreffend sind, könne man von einer Abhängigkeit sprechen. Keine ICD-10-Kriterien, aber klinisch relevant seien zudem heimliches Konsumieren, Einengung der Interessen auf den Suchtkonsum und soziale Folgeschäden (z. B. Arbeitsplatzverlust). Als Risikopatienten für Medikamentenabhängigkeit gelten Patienten mit unspezifischen Symptomen wie Überforderung, Schlafstörung, Schwindel, Grübeln, diffusen Ängsten; Patienten mit weiteren Suchterkrankungen in der Anamnese; Patienten mit psychiatrischen Komorbiditäten; Angehörige medizinischer Berufe; ältere Patienten und Frauen. Ausführlich ging er dann auf die Abhängigkeit durch Benzodiazepine und Z-Substanzen ein. Davon seien vor allem ältere Frauen häufig betroffen, eine Patien-

tengruppe, für die die Abhängigkeit aufgrund kognitiver Einbußen und Sturzrisiken besonders gefährlich ist. Er zeigte diverse medikamentöse Alternativen und Maßnahmen und Tipps zur Verbesserung der Schlafhygiene auf, um Benzodiazepinverordnungen zu vermeiden und die Abhängigkeit zu bekämpfen. Weiterhin ging Herr Ochs auf die Verordnung von Opioiden ein und stellte Regeln für ihren rationalen Einsatz vor. So sind Opiode z. B. ungeeignet bei chronischen Schmerzen (Ausnahme: Palliativbehandlung) und kontraindiziert bei Schmerzen unklarer Ätiologie und sollten bei somatoformen Schmerzen und Fibromyalgie mit großer Vorsicht eingesetzt werden. Abschließend ging es um die durch abschwellende Nasensprays verursachte Abhängigkeit, von der schätzungsweise über 100.000 Menschen in Deutschland betroffen sind.

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

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin  
info@akdae.de



**Abbildung 1: Rathaus von Bremen**  
(Foto: AkdÄ)



**Abbildung 2: Bremer Stadtmusikanten**  
(Foto: AkdÄ)

Dieser Artikel wurde am 9. Juli 2020 vorab online veröffentlicht.

# Zum Umgang mit Off-Label-Use in der Palliativmedizin

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Palliativversorgung als "[...] der Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit den Problemen konfrontiert sind, die mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen, und zwar durch Vorbeugen und Lindern von Leiden, durch frühzeitiges Erkennen, Einschätzen und Behandeln von Schmerzen sowie anderen belastenden Beschwerden körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art" (1).

Aus Sicht der Deutschen Gesellschaft zur Palliativmedizin soll die Palliativmedizin durch klinische Behandlung, Versorgung und Unterstützung eine Vorbeugung und Linderung von Leiden für Menschen mit einer lebenslimitierenden oder lebensbedrohenden Erkrankung bieten (2). Dieses Ziel lässt sich in den wenigsten Fällen ohne eine medikamentöse Behandlung erreichen, Arzneimittel sind für diese Patienten in der Regel unerlässlich. Allerdings sind selten Arzneimittel in den Indikationen, in denen sie in der Palliativmedizin eingesetzt werden, zugelassen.

Wenn man Arzneimittel außerhalb der von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete (bezüglich der Indikationen oder Patientengruppen) anwendet, spricht man von einem zulassungsüberschreitenden Einsatz oder Off-Label-Use. Die Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels sind dabei nicht in Studien überprüft worden, daher kann ein Off-Label-Use mit mehr Nebenwirkungen und Risiken verbunden sein. Zudem sind die Arzneimittel im Off-Label-Use nicht automatisch zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnungsfähig, es bestehen besondere Anforderungen zur Dokumentations- und Aufklärungspflicht, das Haftungsrisiko geht vom pharmazeutischen Unternehmer auf den Arzt über.



## ZUM UMGANG MIT OFF-LABEL-USE IN DER PALLIATIVMEDIZIN

### Herausgeber

Dr. Constanze Rémi MSc und Prof. Dr. Claudia Bausewein PhD MSc  
Kompetenzzentrum Palliativpharmazie mit Zentralstelle Off-Label-Use  
Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin, LMU Klinikum München

### In Kooperation mit der

Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin e. V.

2. überarbeitete Auflage

**Abbildung 1:** Broschüre „Zum Umgang mit Off-Label-Use in der Palliativmedizin“, 2. überarbeitete Auflage (verfügbar unter (4))

Dicheva-Radev, S.

Zieschang, M.

## Literatur

- 1 Sepulveda C, Marlin A, Yoshida T, Ullrich A: Palliative Care: the World Health Organization's global perspective. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: 91-96.
- 2 Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin: Definitionen zur Hospiz- und Palliativversorgung: [https://www.dgpalliativmedizin.de/images/DGP\\_GLOSSAR.pdf](https://www.dgpalliativmedizin.de/images/DGP_GLOSSAR.pdf) (letzter Zugriff: 29. April 2020). Stand: Oktober 2016.
- 3 Rémi C, Bausewein C, Arzneimittelinformation Palliativmedizin und Zentralstelle Off-Label-Use, Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e. V. (Hrsg.): Zum Umgang mit Off-Label-Use in der Palliativmedizin: [https://www.dgpalliativmedizin.de/images/161212\\_OffLabel\\_online.pdf](https://www.dgpalliativmedizin.de/images/161212_OffLabel_online.pdf) (letzter Zugriff: 29. April 2020). Stand: Dezember 2016.
- 4 Rémi C, Bausewein C, Arzneimittelinformation Palliativmedizin und Zentralstelle Off-Label-Use, Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e. V. (Hrsg.): Zum Umgang mit Off-Label-Use in der Palliativmedizin: <https://www.dgpalliativmedizin.de/dgp-aktuell/zum-umgang-mit-off-label-use-in-der-palliativmedizin-muenchner-kompetenzzentrum-palliativpharmazie-veroeffentlicht-gemeinsam-mit-der-dgp-zweite-auflage.html> (letzter Zugriff: 29. April 2020). Stand: Februar 2020.

Um zu diesen und anderen Problemen eine Hilfestellung anzubieten, entstand 2016 die Broschüre „Zum Umgang mit Off-Label-Use in der Palliativmedizin“ (3), als Ergebnis eines Expertenworkshops zu diesem Thema, der im Januar 2016 in München stattfand.

Im Februar 2020 ist die zweite, überarbeitete Auflage der Broschüre in deutscher und englischer Version erschienen (4). Herausgeber sind weiterhin Dr. Constanze Rémi und Prof. Dr. Claudia Bausewein von der Arzneimittelinformation Palliativmedizin und Zentralstelle Off-Label-Use der Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin des Klinikums der Universität München sowie die Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V.

Unterstützt wurden sie dabei von der Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände, dem Aktionsbündnis Patientensicherheit und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.

Zu den bereits in der ersten Auflage enthaltenen Definitionen und Begriffen, rechtlichen Rahmenbedingungen sowie Risiken und Chancen des Off-Label-Use wurden u. a. Links zu weiterführendem Material aufgenommen. Neu ist auch die englische Version. Praktische Beispiele, Tabellen und Flussdiagramme stellen weiterhin knapp und informativ die Probleme dar, zeigen aber auch Lösungswege auf und münden in Empfehlungen für die Praxis.

Jedem, der in der Palliativmedizin Arzneimittel einsetzt, empfehlen wir die Lektüre der zweiten Auflage dieser Broschüre wärmstens.

#### **Interessenkonflikte**

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

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

Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt

Dieser Artikel wurde am 29. Juli 2020 vorab online veröffentlicht.

# Fortbildungsveranstaltung der AkdÄ

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

## Gemeinsame Fortbildungsveranstaltung der AkdÄ mit der Ärztekammer Berlin, der Apothekerkammer Berlin und der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker

Berlin, 09.12.2020

### Wissenschaftliches Programm:

20.00–20.05 Uhr	Begrüßung / Einführung Dr. med. Matthias Brockstedt
20.05–20.40 Uhr	Neue Arzneistoffe des Jahres 2020 Sven Siebenand
20.40–21.15 Uhr	Aktuelle Themen aus der Arzneimittelsicherheit Dr. med. Ursula Köberle
21.15–21.30 Uhr	Moderierte Fachdiskussion mit den Referenten im Chat

Live-Webinar über die Webinar Plattform der Ärztekammer Berlin. Anmeldung unter:

<https://anmeldung-fb.aekb.de>.

Die Fortbildungsmaßnahme ist von der Ärztekammer Berlin mit 2 Fortbildungspunkten anerkannt.



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

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

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

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

## Impressum

### Herausgeber

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

### Redaktion

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

### Geschäftsstelle

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

### Anschrift der Redaktion

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



Arzneiverordnung in der Praxis  
 ist Mitglied der International  
 Society of Drug Bulletins  
 ([www.isdbweb.org](http://www.isdbweb.org))

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

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

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

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

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2020

